

**DAS METASTASIERUNGSVERHALTEN
MALIGNER OVARIALTUMOREN
AUTOPSIESTUDIE VON 158 FÄLLEN**

Andrea Heilein

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. M. Eder

Das Metastasierungsverhalten maligner Ovarialtumoren

Autopsiestudie von 158 Fällen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andrea Heilein

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Bassermann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1986	

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof.
Dr. R. Bassermann vom Pathologischen Institut der
Universität München. Er förderte mit fachkundigem Rat
und stetigem Interesse das Gelingen dieser Arbeit.

Desgleichen gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. K. Remberger
für seine wertvolle Unterstützung bei der histologischen
Klassifizierung der Tumoren.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite	Seite
1. Einleitung	1
2. Zielsetzung der Untersuchung	2
3. Methodik der Untersuchung	3
3.1. Stichprobenauswahl	3
3.2. Datenerhebungsmethoden	3
3.3. Datenauswertungsmethoden	3
4. Ergebnisse der Untersuchung	10
4.1. Allgemeine Untersuchungsergebnisse	10
4.2. Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen	11
4.2.1. Ergebnisse der ersten Untersuchung	11
4.2.2. Ergebnisse der zweiten Untersuchung	12
4.2.3. Ergebnisse der dritten Untersuchung	13
4.2.4. Ergebnisse der vierten Untersuchung	14
5. Diskussion	15
5.1. Zusammenfassung	15
5.2. Bewertung der Ergebnisse	16
5.3. Verbesserung der Untersuchungsmethoden	17
5.4. Forderungen an die weitere Arbeit	18
5.5. Zusammenfassung	19
5.5.1. Zusammenfassung der ersten Untersuchung	19
5.5.2. Zusammenfassung der zweiten Untersuchung	20
5.5.3. Zusammenfassung der dritten Untersuchung	21
5.5.4. Zusammenfassung der vierten Untersuchung	22
5.5.5. Zusammenfassung der fünften Untersuchung	23
5.5.6. Zusammenfassung der sechsten Untersuchung	24
5.5.7. Zusammenfassung der siebten Untersuchung	25
5.5.8. Zusammenfassung der achten Untersuchung	26
5.5.9. Zusammenfassung der neunten Untersuchung	27
5.5.10. Zusammenfassung der zehnten Untersuchung	28
5.5.11. Zusammenfassung der elften Untersuchung	29
5.5.12. Zusammenfassung der zwölften Untersuchung	30
5.5.13. Zusammenfassung der dreizehnten Untersuchung	31
5.5.14. Zusammenfassung der vierzehnten Untersuchung	32
5.5.15. Zusammenfassung der fünfzehnten Untersuchung	33
5.5.16. Zusammenfassung der sechzehnten Untersuchung	34
5.5.17. Zusammenfassung der siebenzehnten Untersuchung	35
5.5.18. Zusammenfassung der achtzehnten Untersuchung	36
5.5.19. Zusammenfassung der neunzehnten Untersuchung	37
5.5.20. Zusammenfassung der zwanzigsten Untersuchung	38
5.5.21. Zusammenfassung der einundzwanzigsten Untersuchung	39
5.5.22. Zusammenfassung der zweiundzwanzigsten Untersuchung	40
5.5.23. Zusammenfassung der dreiundzwanzigsten Untersuchung	41
5.5.24. Zusammenfassung der vierundzwanzigsten Untersuchung	42
5.5.25. Zusammenfassung der fünfundzwanzigsten Untersuchung	43
5.5.26. Zusammenfassung der sechsundzwanzigsten Untersuchung	44
5.5.27. Zusammenfassung der siebenundzwanzigsten Untersuchung	45
5.5.28. Zusammenfassung der achtundzwanzigsten Untersuchung	46
5.5.29. Zusammenfassung der neunundzwanzigsten Untersuchung	47
5.5.30. Zusammenfassung der hundertsten Untersuchung	48

MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODISCHES VORGEHEN	3
3. KLASSIFIKATION MALIGER OVARIALTUMOREN	5
3.1. Stadieneinteilung	5
3.2. Histologische Typisierung	7
3.3. Histologische Graduierung	9
4. AUSBREITUNGSWEGE DES OVARIALKARZINOMS	10
4.1. Kontinuierliche Tumorausbreitung	10
4.2. Transperitoneale Aussaat	11
4.3. Vaskuläre Ausbreitung	13
4.3.1. Lymphogener Weg	13
4.3.2. Hämatogener Weg	15
5. ERGEBNISSE	16
5.1. Altersverteilung	16
5.2. Stadienverteilung	20
5.3. Verteilung der histologischen Typen	23
5.4. Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades	29
5.5. Lokale Tumorausbreitung	35
5.5.1. Tumorlokalisation	35
5.5.2. Kontinuierliche Tumorausbreitung	37
5.6. Metastasierungswege	40
5.6.1. Metastasierung in die serösen Häute	41
5.6.2. Lymphogene Metastasierung	49
5.6.3. Hämatogene Metastasierung	55

5.7.	Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von Alter, histologischem Typ und Differenzierungsgrad	60
5.7.1.	Alter	62
5.7.2.	Histologischer Typ	64
5.7.3.	Histologischer Differenzierungsgrad	67
5.8.	Tumorkomplikationen	69
5.9.	Todesursachen	74
5.10.	Zweittumoren	75
6.	DISKUSSION	76
6.1.	Altersverteilung	78
6.2.	Stadienverteilung	80
6.3.	Histologie	83
6.4.	Graduierung	87
6.5.	Lokale Tumorausbreitung	90
6.5.1.	Tumorlokalisation	90
6.5.2.	Kontinuierliche Tumorausbreitung	91
6.6.	Metastasierungswege	93
6.6.1.	Metastasierung in die serösen Häute	93
6.6.2.	Lymphogene Metastasierung	99
6.6.3.	Hämatogene Metastasierung	104
6.7.	Metastasierungssequenz	111
7.	ZUSAMMENFASSUNG	120
8.	LITERATURVERZEICHNIS	123
9.	LEBENS LAUF	136

1. EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland starben im Jahr 1979 4687 Frauen an einem Ovarialkarzinom, das waren 1,3% aller weiblichen Todesfälle und 6,0% der weiblichen Krebstodesfälle (81). In der Mortalitätsstatistik der Frau steht das Ovarialkarzinom damit nach Brust-, Magen- und Darmkrebs an 4. Stelle (27,72).

Trotz intensiver medizinischer Forschung konnte in den letzten 30 Jahren die Sterblichkeit an malignen Ovarialtumoren im Gegensatz zu anderen gynäkologischen Neubildungen nicht wesentlich gesenkt werden: Jährlich sterben in den europäischen Ländern und den USA gleichviele Frauen an Ovarialkrebs wie an den weitaus häufigeren Karzinomen von Cervix und Corpus uteri (79).

Eine wesentliche Ursache für die hohe Sterblichkeit liegt in den fehlenden Möglichkeiten einer Früherkennung. In 60 bis 80% aller Patientinnen wird die Diagnose erst gestellt, wenn das Karzinom die Grenzen des kleinen Beckens bereits überschritten hat (95). Damit sinkt die kurative Chance von durchschnittlich 70% in frühen Stadien auf unter 10% (27).

Will man diese nach wie vor infauste Prognose verbessern, ist es notwendige Voraussetzung intensiv nach Möglichkeiten einer Frühdiagnose zu forschen. Zum anderen ist es wichtig, mögliche Stadien im natürlichen Krankheitsablauf zu erkennen, sowie zeitliche Abfolge und örtliche Verteilung von lokalem Tumorwachstum und Metastasierung zu erfassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch die Auswertung von Autopsiefällen Häufigkeit und Lokalisation von Metastasen bei Ovarialkarzinomen zu dokumentieren. Besonderer Wert wird dabei auf die Abhängigkeit zwischen der Tumorausbreitung und den prognostisch wichtigen und klinisch leicht faßbaren Parametern Alter, Histologie und Graduierung gelegt. Der Versuch wird unternommen, anhand des vorliegenden Materials eine Metastasierungssequenz im Sinne von Viadana, Bross und Pickren (86) aufzuzeigen.

2. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODISCHES VORGEHEN

In den Jahren 1970 bis 1982 wurden am Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München 11016 Obduktionen durchgeführt.

In annähernd 25% aller Sektionen fanden sich maligne epitheliale oder mesenchymale Tumoren. 54% der Malignome wurden bei Männern, 46% bei Frauen beobachtet.

Die weiblichen Tumoren gliederten sich auf in 45% nicht gynäkologische und 55% gynäkologische Neubildungen.

Mit 162 Fällen - das sind 13% aller Tumoren der Frau und 26% der gynäkologischen Karzinome im Untersuchungszeitraum - ist das Ovarialkarzinom das am zweithäufigsten vertretene weibliche Malignom, nur übertroffen von den bösartigen Neubildungen der Brust.

Zum Zeitpunkt der Obduktion fanden sich lediglich bei 3 von 162 Patientinnen (1,9%) keine Metastasen. Diese Fälle wurden in der vorliegenden Arbeit, die das Metastasierungsverhalten untersucht, nicht mehr berücksichtigt. Ein weiterer Fall mußte ausgeschlossen werden, da nur eine lokale Sektion durchgeführt worden war und so über eine mögliche Fernmetastasierung keine Aussage gemacht werden kann.

Die verbleibenden 158 primären Ovarialkarzinome wurden anhand der Sektionsprotokolle hinsichtlich Alter, lokaler Tumorausbreitung und Metastasierung ausgewertet.

156 Tumoren konnten mit Hilfe der zum Zeitpunkt der Obduktion erstellten Gewebsschnitte nachträglich einer erneuten histologischen Typisierung und Graduierung unterzogen werden. In den übrigen zwei Fällen war in den Präparaten zu wenig Tumorgewebe erfaßt bzw. verhinderten starke autolytische Veränderungen eine sinnvolle Auswertung.

Einschränkend muß hier angemerkt werden, daß bei 85 Patientinnen zu Lebzeiten eine Tumoroperation vorausgegangen war, wobei in aller Regel der Primärtumor oder große Teile davon entfernt worden waren (Tab.1).

	n	%
Ovariektomie beidseits und Hysterektomie	36	47,5
Ovariektomie beidseits	39	
Ovariektomie einseitig	10	6,3
	85	53,8

Tab. 1: Art und Häufigkeit der Voroperationen

In diesen Fällen konnten lediglich belassene Tumorreste, ein Lokalrezidiv oder metastatische Absiedelungen zur histologischen Beurteilung herangezogen werden.

Soweit sich in der folgenden Auswertung wesentliche Unterschiede im Verhalten von operierten und nicht operierten Fällen zeigen, wird dies in den jeweiligen Kapiteln besonders berücksichtigt.

3. KLASSIFIKATION MALIGNER OVARIALTUMOREN

3.1. Stadieneinteilung (Staging)

1964 schuf die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstrétique (FIGO) ein "Staging"- System des Ovarialkarzinoms (51), das die bis dahin existierende Vielzahl an verschiedenen Stadieneinteilungen (Lit.in 52) ersetzte und in der Folge weltweite Verbreitung fand. Damit war eine wesentliche Voraussetzung für den internationalen Vergleich von Patientenkollektiven, Therapie-schemen und deren Behandlungsergebnissen geschaffen.

1968 veröffentlichte auch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ihre Stadieneinteilung auf der Grundlage der TNM - Klassifikation (32).

Beide Systeme sind heute nach mehrfachen Überarbeitungen, wobei jeweils neuere wissenschaftliche Erkenntnisse Eingang fanden, weitgehend ineinander übertragbar. Sie beschreiben die lokale Tumorausdehnung auf der Basis klinisch - pathologischer Befunde und berücksichtigen dabei auch das Vorhandensein lymphogener und hämatogener Metastasen.

In Tab. 2 ist eine Kurzfassung der FIGO - Klassifikation wiedergegeben und dem TNM - System gegenübergestellt (35,85).

FIGO	Ovar	UICC
I	Auf Ovarien beschränkt	T 1
Ia	Ein Ovar. Kein Aszites	T 1a
Ib	Beide Ovarien. Kein Aszites	T 1b
Ic	Ein oder beide Ovarien. Aszites	T 1c
II	Mit Ausdehnung auf das Becken	T 2
IIa	Uterus und/oder Tuben. Kein Aszites	T 2a
IIb	Andere Beckengewebe. Kein Aszites	T 2b
IIc	Andere Beckengewebe. Aszites	T 2c
III	Ausdehnung auf Dünndarm/Omentum, beschränkt auf kleines Becken o d e r intraperitoneale Metastasen/retroperitoneale Knoten	T 3
IV	Befall entfernterer Organe	M 1

Tab. 2: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

3.2. Histologische Typisierung (Typing)

In der Literatur besteht Übereinstimmung darüber, daß das Ovarialkarzinom weder in klinisch - prognostischer noch in morphologischer Hinsicht als Einheit gesehen werden kann (20,73). Die Vielfalt der Tumoren hat embryologische Ursachen. Zahlreiche Versuche zur histologischen Typisierung des breiten Spektrums der Ovarialtumoren wurden unternommen (Lit.in 45), ohne daß diese klinischen, histopathologischen oder histogenetischen Gesichtspunkten in gleicher Weise gerecht werden konnten (32).

Heute haben sich für die Typeneinteilung des Ovarialkarzinoms die Systeme der FIGO (44), der WHO (75) und die Einteilungen von Janovski (45) und Dallenbach-Hellweg (20) am ehesten durchgesetzt. Sie alle berücksichtigen in erster Linie histogenetische Aspekte.

Der vorliegenden Arbeit liegt die 1973 von der WHO veröffentlichte Typengliederung (75) zugrunde, die in Tab. 3 in gekürzter Fassung wiedergegeben ist. Dabei werden nur die Gruppen aufgeführt, die zur Klassifizierung des vorliegenden Untersuchungsgutes notwendig waren.

I. EPITHELIALE TUMOREN

- A. Seröse Tumoren
- B. Muzinöse Tumoren
- C. Endometroide Tumoren
- D. Klarzell- (mesonephroide) Tumoren
- E. Brenner-Tumoren
- F. Gemischte epitheliale Tumoren
- G. Undifferenzierte Karzinome
- H. Unklassifizierte epitheliale Tumoren

II. Keimstrang-Stroma-Tumoren

- A. Granulosazelltumoren
- B. Androblastome / Sertoli-Leydigzelltumoren
- C. Gynandroblastome
- D. Unklassifiziert

IV. Keimzelltumoren

- A. Dysgerminome
- B. Endodermale Sinustumoren
- C. Embryonale Karzinome
- D. Polyembryome
- E. Chorionkarzinome
- F. Teratome
- G. Mischformen

Tab. 3: WHO - Typeneinteilung der Ovarialtumoren

3.3. Histologische Graduierung (Grading)

Heute gewinnt neben der Einteilung in klinische Stadien und histologische Gruppen zunehmend die Graduierung nach histologischen oder zytologischen Kriterien an Bedeutung. Für die Bestimmung der Gewebsreife eines Tumors, d.h. seines histologischen Differenzierungsgrades gibt es jedoch noch keine vergleichbar einheitlichen Richtlinien wie für das "Staging" und "Typing" (14).

Diese Arbeit stützt sich auf ein "Grading"- System, das in der Literatur häufiger Anwendung findet (14,21,49,61). Es basiert auf dem Differenzierungsmuster des Tumors und beurteilt das Verhältnis von differenzierten papillärdrüsigen zu undifferenzierten soliden Gewebsanteilen.

- G 1 (hochdifferenziert) : Der Tumor ist ganz aus drüsig-papillären Strukturen aufgebaut
- G 2 (mäßig differenziert) : Der Tumor zeigt neben drüsig-papillären Arealen auch solide Anteile
- G 3 (wenig differenziert) : Der Tumor besteht vorwiegend aus soliden Strukturen

Bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden innerhalb desselben Tumors wird die Zuordnung entsprechend den Arealen mit der niedrigsten Gewebsreife vorgenommen.

4. AUSBREITUNGSWEGE DES OVARIALKARZINOMS

Nach Janovski und Paramanandhan (45) sind beim Ovarialkarzinom folgende Ausbreitungsmöglichkeiten bekannt:

1. Kontinuierliche Tumorausbreitung
2. Transperitoneale Aussaat
3. Vaskuläre Ausbreitung - lymphogen
 - hämatogen
4. Tumorausbreitung entlang präformierter Räume
5. Implantationsmetastasen

Während kontinuierliche Tumorausbreitung, transperitoneale Aussaat und vaskuläre Ausbreitung sehr häufig zu beobachten sind, spielen die Tumorausbreitung entlang präformierter Räume (Tuben - Cavum uteri - Vagina) und die Implantationsmetastasen quantitativ eine sehr untergeordnete Rolle (45) und werden im Folgenden nicht näher ausgeführt.

4.1. Kontinuierliche Tumorausbreitung

Nach Penetration der Tunica albuginea breitet sich das Ovarialkarzinom entlang peritonealer Leitstrukturen zunächst in die unmittelbar benachbarten Organe des kleinen Beckens aus (Tube, Uterus, Rektum, Sigma, Harnblase). Bei zunehmender Ausdehnung des Prozesses kann es unter Bildung eines oft riesigen Konglomerattumors zur Infiltration von Dünndarmschlingen, extrapelviner Kolonanteile und des großen Netzes kommen. Primär oder sekundär ist auch ein Tiefenwachstum mit Befall retroperitonealer Strukturen (vor allem Ureteren und Gefäße) möglich.

4.2. Transperitoneale Aussaat

Sobald der Tumor die Organkapsel des Ovars durchbrochen hat, ist eine Ablösung von einzelnen Zellen oder Zellaggregaten möglich. Diese werden mit der Peritonealflüssigkeit im Bauchraum verteilt und können sich sekundär an anderen Organen absiedeln.

Als Folge der Karzinominvasion kommt es zu einer örtlichen Entzündungsreaktion mit Bildung von Adhäsionen, die in fortgeschrittenen Stadien zu ausgedehnten intraperitonealen Verwachsungen führen.

Der Ort der Tumoransiedlung wird wesentlich mitbestimmt von den Strömungsrichtungen der Peritonealflüssigkeit (6,56). Neben der Ansammlung in den abhängigen Partien der Bauchhöhle läßt sich - verursacht durch die Darmperistaltik und den negativen Druck im Oberbauch bei Inspiration - ein Aufsteigen der Flüssigkeit bis unter das Diaphragma beobachten. Bevorzugte Orte der Tumorimplantation sind daher Douglascher Raum, Mesenterium und Mesokolon, die als natürliche "Barrieren" in der Fließrichtung liegen, die Serosa der Leberoberfläche und das Zwerchfell (6,17).

Letzteres stellt mit seinem lymphatischen Gefäßnetz - wie in zahlreichen experimentellen Arbeiten bewiesen werden konnte (2,78,94) - den Hauptdrainageort der Lymphe des Bauchraums dar und spielt für die weitere Tumorausbreitung eine entscheidende Rolle.

In die Lymphspalten eingedrungene Tumorzellen können direkt in Pleura und Perikard infiltrieren oder auf lymphatischem Weg zu den nachgeschalteten Lymphknoten im Mediastinum transportiert werden (94).

Die Blockade dieser Lymphkanäle durch Tumorzellen wird als eine der Hauptursachen der Aszitesentstehung angesehen (17, 33,43,70).

Es wurde diskutiert, ob der transperitoneale Weg überhaupt zum Begriff der Metastasierung gezählt werden sollte. Wie

del Regato (24) betont, ist der Vorgang der Zellab-
lösung, des Transports und der folgenden Ansiedlung
identisch mit dem der hämatogenen oder lymphatischen
Metastasierung, sodaß eine solche Zuordnung durchaus
gerechtfertigt ist.

4.3. Vaskuläre Ausbreitung

4.3.1. Lymphogener Weg

Die lymphogene Ausbreitung spielt, beim Ovarialkarzinom aufgrund des ausgeprägten Lymphgefäßnetzes der Ovarien und seiner weitverzweigten Abflußwege eine wichtige Rolle (6,37):

- a. Der größte Teil der Lymphe wird über Bahnen abtransportiert, die - aufsteigend mit den Ovarialgefäßen - auf Höhe des unteren Nierenpols in die paraaortalen Lymphknoten münden. Einige Lymphbahnen ziehen von hier aus auch retrograd zu den iliaca communis - Lymphknoten (6,37).
- b. Bei weniger als 50% aller Frauen existiert eine sogenannte akzessorische Lymphbahn (6). Diese führt innerhalb des Ligamentum latum zur seitlichen und hinteren Beckenwand und mündet in die hypogastrischen und iliaca externa - Lymphknoten.
- c. Ein dritter, funktionell wenig bedeutender Weg verläuft entlang des Ligamentum rotundum zu den iliaca externa - und inguinalen Lymphknoten (31).

Des weiteren bestehen multiple subserös verlaufende Lymphgefäßverbindungen zu den benachbarten Beckenorganen (kontralaterales Ovar, Uterus, Vagina, Vulva) (84).

An der Ausbreitung des Ovarialkarzinoms im lymphatischen System sind jedoch nicht nur die Lymphabflußbahnen der Ovarien selbst beteiligt, sondern - wegen dessen früher und häufiger peritonealer Aussaat auch die der Peritonealhöhle (6).

Wie bereits in Kapitel 4.2. dargestellt, wird der Bauchraum hauptsächlich durch das Lymphkapillarnetz des Zwerchfells drainiert. Von hier aus verläuft der weitere Abfluß zu den vorderen mediastinalen Lymphknoten und über den Ductus lymphaticus dexter zum rechten Venenwinkel. Ein zweiter Weg gewinnt über Verbindungen zu den hilären und paratrachealen Lymphknoten via Ductus thoracicus Anschluß an das venöse System (94).

4.3.2. Hämatogener Weg

Während ihrer Ausbreitung können Tumoren in das Blutgefäßsystem infiltrieren und so in entfernte Organe streuen. Der Einbruch von malignen Zellen in die Blutbahn ist jedoch nicht notwendigerweise mit der Entstehung von Metastasen verbunden (91).

Der Eintritt von Krebszellen erfolgt in der Regel in das venöse System durch direkte Invasion in Venolen des Tumorstromas oder in größere Venen der Umgebung. Die Lage des Primärtumors entscheidet, ob die Streuung in das portale oder kavale Gefäßsystem erfolgt, und damit Leber oder Lunge den ersten Kapillarfilter darstellen (25,45).

Beim Ovarialkarzinom sind meist beide Gefäßsysteme beteiligt. Zum einen kann es zum Einbruch von Tumorzellen in die Gefäße der unmittelbaren Nachbarschaft (V.ovarica, Vv.iliacae) kommen, die ihr Blut via V.cava inferior in die Lunge drainieren. Zum anderen ist über die häufige Peritonealkarzinose mit sekundärer Infiltration mesenterialer Venen auch der Anschluß an das Pfortadersystem und die Möglichkeit einer Verschleppung von Tumorzellen in die Leber gegeben (25).

Eine direkte Beteiligung des arteriellen Gefäßsystems wird wesentlich seltener beobachtet, da die breiten Muskel- und Kollagenfaserschichten der Gefäßwand einen größeren Widerstand bieten (45).

Eine hämatogene Streuung kann schließlich auch erfolgen durch den Übertritt von Zellen aus dem Lymphgefäßnetz in die Blutbahn. Beide Systeme stehen durch multiple präformierte Anastomosen auf Kapillarebene und die Mündungen von Ductus thoracicus und Ductus lymphaticus dexter in die Venenwinkel miteinander in offener Verbindung (90).

5. ERGEBNISSE

5.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung der 158 hier untersuchten Patientinnen reicht von 18 bis 82 Jahren mit einem deutlichen Überwiegen des mittleren und höheren Lebensalters. Während 120 Patientinnen (75,9%) in der Altersgruppe der 50- bis 79-jährigen liegen, umfaßt die Gruppe der unter 40jährigen nur 14 Frauen (8,9%).

Der Altersgipfel der Verteilung liegt in der 7. Dekade. Das Durchschnittsalter errechnet sich zu 59,0 Jahren (Tab. 4).

	n	%
0 - 9	-	-
10 - 19	2	1,3
20 - 29	1	0,6
30 - 39	11	7,0
40 - 49	20	12,7
50 - 59	40	25,3
60 - 69	46	29,1
70 - 79	34	21,5
80 - 89	4	2,5
	158	100,0

Tab. 4: Altersverteilung

Abb. 1 gibt die Altersverteilung graphisch wieder.

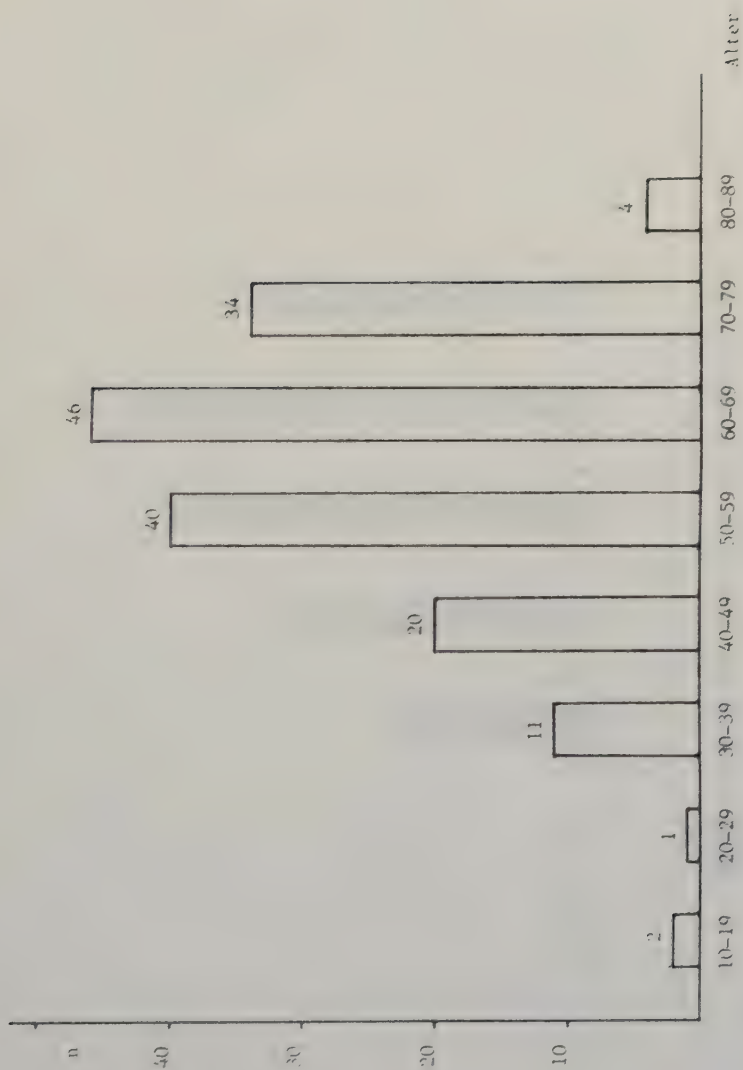


Abb. 1: Altersverteilung (n = 158)

Betrachtet man die Altersverteilung getrennt für die Gruppen der voroperierten und der nicht voroperierten Patientinnen, so zeigt sich, daß in den jüngeren Altersklassen die bereits operierten Frauen häufiger vertreten sind (Abb. 2). Daraus ergibt sich für diese Gruppe ein mit 55,5 Jahren gegenüber 63,1 Jahren deutlich niedrigeres Durchschnittsalter.

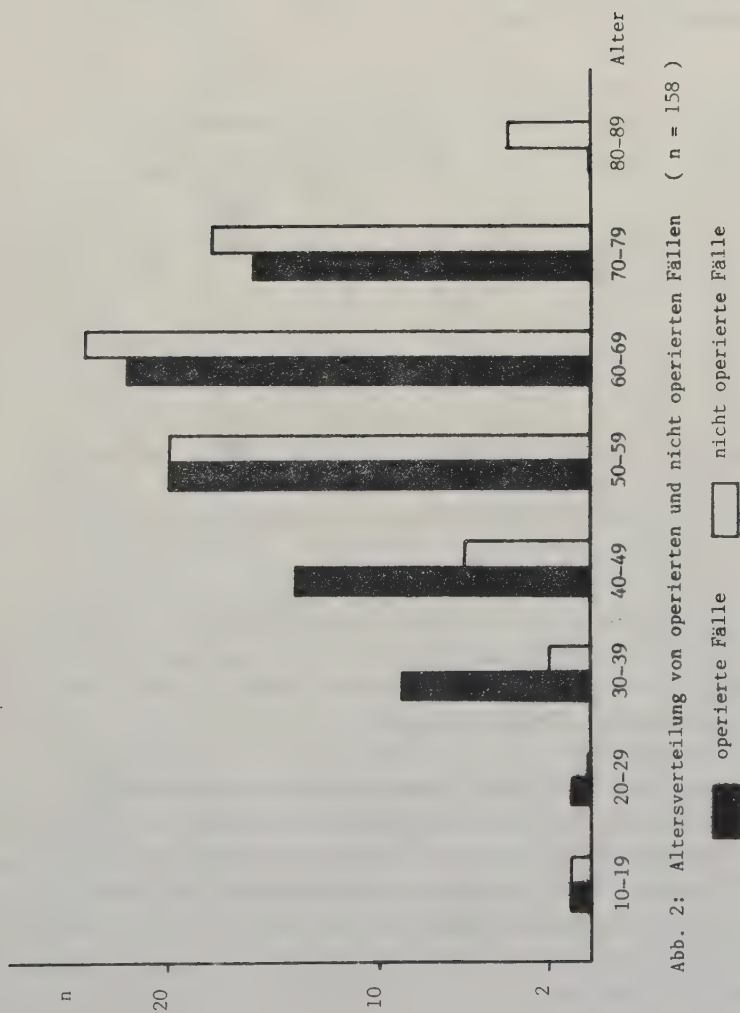


Abb. 2: Altersverteilung von operierten und nicht operierten Fällen (n = 158)

5.2. Stadienverteilung

Die Aufschlüsselung des Gesamtkollektivs in die einzelnen FIGO - Stadien ergibt die in Tab. 5 dargestellte Verteilung.

	n	%	Durchschnitts- Alter
II	9	5,7	67,9
IIa	-		
IIb	6		
IIc	3		
III	43	27,2	60,5
IV	106	67,1	57,7
	158	100,0	59,0

Tab. 5: Stadienverteilung

Wie bereits in Kapitel 2 angesprochen, werden in dieser Arbeit nur metastasierte Ovarialkarzinome berücksichtigt, daher fehlt das FIGO - Stadium I.

Bei den 158 hier untersuchten Patientinnen befand sich der Tumor bei Sektion nur in 9 Fällen im Stadium II, in 43 Fällen bereits im Stadium III und in 106 Fällen im Stadium IV. Demnach hatte der Tumor zum Zeitpunkt des Todes bei knapp 95% der Patientinnen die Grenzen des kleinen Beckens überschritten und bei über 65% der Frauen bereits Fernmetastasen gesetzt.

Das Durchschnittsalter innerhalb der einzelnen Tumorstadien nimmt kontinuierlich von 67,9 Jahren im Stadium II auf 57,7 Jahre im Stadium IV ab.

In Tab. 6 sind jeweils zwei Altersdekaden zusammengefaßt und nach Tumorstadien untergliedert.

FIGO- Stad. Alter	II		III		IV		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
10 - 29	-	-	-	-	3	100,0	3	100,0
30 - 49	-	-	8	25,8	23	74,2	31	100,0
50 - 69	6	7,0	24	27,9	56	65,1	86	100,0
70 - 89	3	7,9	11	28,9	24	63,2	38	100,0
Gesamt	9	5,7	43	27,2	106	67,1	158	100,0

Tab. 6: Stadienverteilung in den einzelnen Altersklassen

Das Stadium IV überwiegt absolut in allen Altersstufen; sein relativer Anteil nimmt jedoch mit steigendem Alter progredient ab. So befinden sich alle Patientinnen unter 30 Jahren in diesem weit fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium, während sich der Prozentsatz bei den über 70jährigen auf 63,2% reduziert. Die relative Häufigkeit der Stadien II und III zeigt die gegenläufige Tendenz (Abb.3).

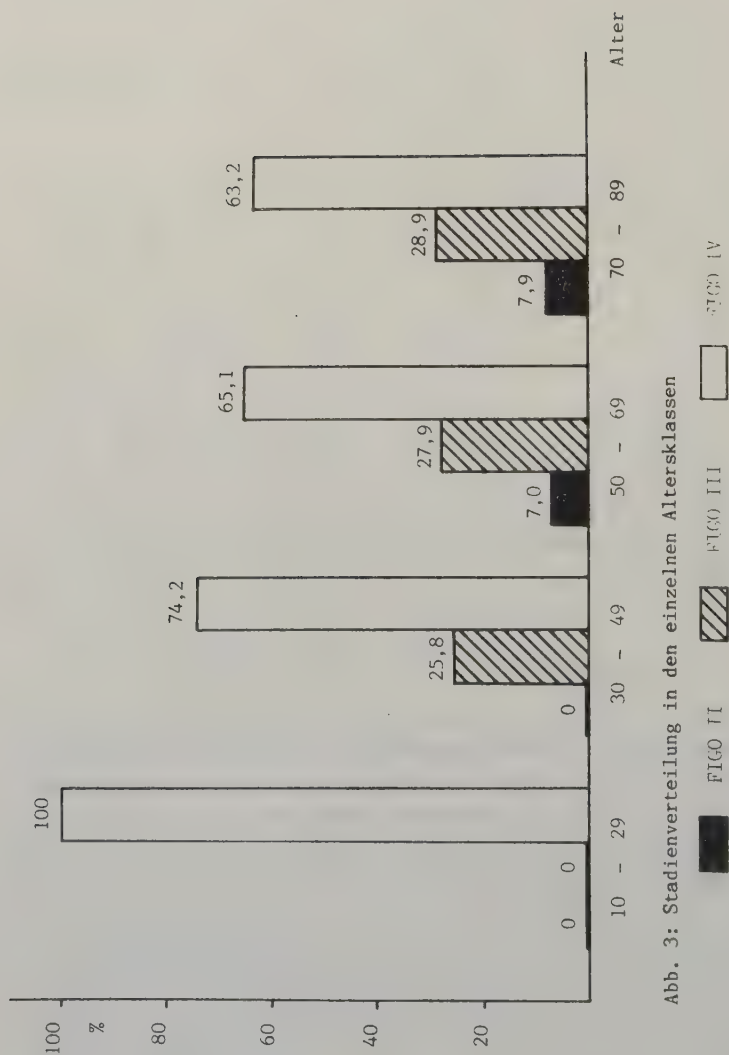


Abb. 3: Stadienverteilung in den einzelnen Altersklassen

5.3. Verteilung der histologischen Typen

Die 156 malignen Ovarialtumoren, die einer nachträglichen histologischen Untersuchung zugänglich waren, wurden nach dem Vorschlag der WHO (75) klassifiziert.

In 96,1% der Fälle (n=150) handelt es sich um epitheliale Tumoren; nur 2,6% (n=4) gehören zur Gruppe der Keimstrang-Stromatumoren und 1,9% (n=2) zur Gruppe der Keimzelltumoren.

Alle vier Keimstrang-Stromatumoren sind Granulosazelltumoren. Die Gruppe der Keimzelltumoren umfaßt zwei endodermale Sinustumoren.

Die epithelialen Tumoren gliedern sich auf in: 95 seröse, 15 muzinöse, 25 endometroide Karzinome (darunter 4 mesodermale Mischtumoren), 1 Klarzellkarzinom und 14 undifferenzierte Karzinome (Tab. 7).

Das Klarzellkarzinom wird heute aufgrund seines biologischen Verhaltens als Sonderform der endometroiden Tumoren angesehen (19,74) und deshalb im Folgenden dieser Gruppe zugerechnet.

	n	%	Durchschnitts- Alter
Epitheliale Tumoren	150	96,1	59,5
Seröse Karzinome	95	63,3	60,2
Muzinöse Karzinome	15	10,0	60,4
Endometroide Karzinome	25	16,7	59,5
Klarzellkarzinom	1	0,7	
Undiff. Karzinome	14	9,3	54,0
Keimstrang-Stromatumoren	4	2,6	58,3
Keimzelltumoren	2	1,3	27,0
	156	100,0	59,0

Tab. 7: Verteilung der histologischen Typen

Das Durchschnittsalter der verschiedenen epithelialen Subtypen unterscheidet sich nicht wesentlich voneinander. Eine Ausnahme bilden lediglich die Patientinnen mit undifferenzierten Karzinomen: sie sind deutlich jünger (Tab. 7). Die Gruppen der Keimstrang-Stromatumoren und Keimzelltumoren umfassen jeweils zu geringe Fallzahlen, um das durchschnittliche Alter werten zu können.

Schlüsselt man in den verschiedenen Altersklassen nach den histologischen Subtypen epithelialer Tumoren auf, so zeigen sich folgende Besonderheiten: Bei den 50- bis 69jährigen findet sich ein vergleichsweise hoher Prozentsatz undifferenzierter Karzinome. In der Altersgruppe 70 bis 89 Jahre ist dagegen der Anteil muzinöser Tumoren besonders groß, während undifferenzierte Karzinome hier völlig fehlen (Tab. 8).

Bei der graphischen Darstellung (Abb. 4) wurde bewußt die Altersgruppe 10 bis 29 nicht berücksichtigt, da die kleine Fallzahl (n=2) zu einer starken Verzerrung der relativen Häufigkeiten führt.

Korreliert man histologischen Typ und FIGO - Stadium, so findet sich bei den einzelnen epithelialen Subtypen eine unterschiedliche Verteilung der Stadien (Abb. 5).

Bei den muzinösen Karzinomen ist das FIGO - Stadium II überdurchschnittlich oft vertreten, gleichzeitig weisen sie jedoch auch den höchsten Prozentsatz an Stadium IV auf, d.h. muzinöse Karzinome hatten am häufigsten Fernmetastasen gesetzt. Am seltensten war dies bei den endometroiden Tumoren zu beobachten: sie befinden sich nur in 61,5% im Stadium IV.

In der Gruppe der undifferenzierten Karzinome hatte der Tumor zum Zeitpunkt der Sektion in allen Fällen die Grenzen des kleinen Beckens bereits überschritten (Stadium II = 0%).

Hist. Typ Alter	serös		mucinös		endometroid		undifferenziert		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10 - 29	-	-	1	50,0	-	-	1	50,0	2	100,0
30 - 49	18	66,7	2	7,4	5	18,5	2	7,4	27	100,0
50 - 69	51	60,7	7	8,3	15	17,9	11	13,1	84	100,0
70 - 89	26	70,3	5	13,5	6	16,2	-	-	37	100,0
Gesamt	95	63,3	15	10,0	26	17,4	14	9,3	150	100,0

Tab. 8: Verteilung der epithelialen Subtypen in den einzelnen Altersklassen.

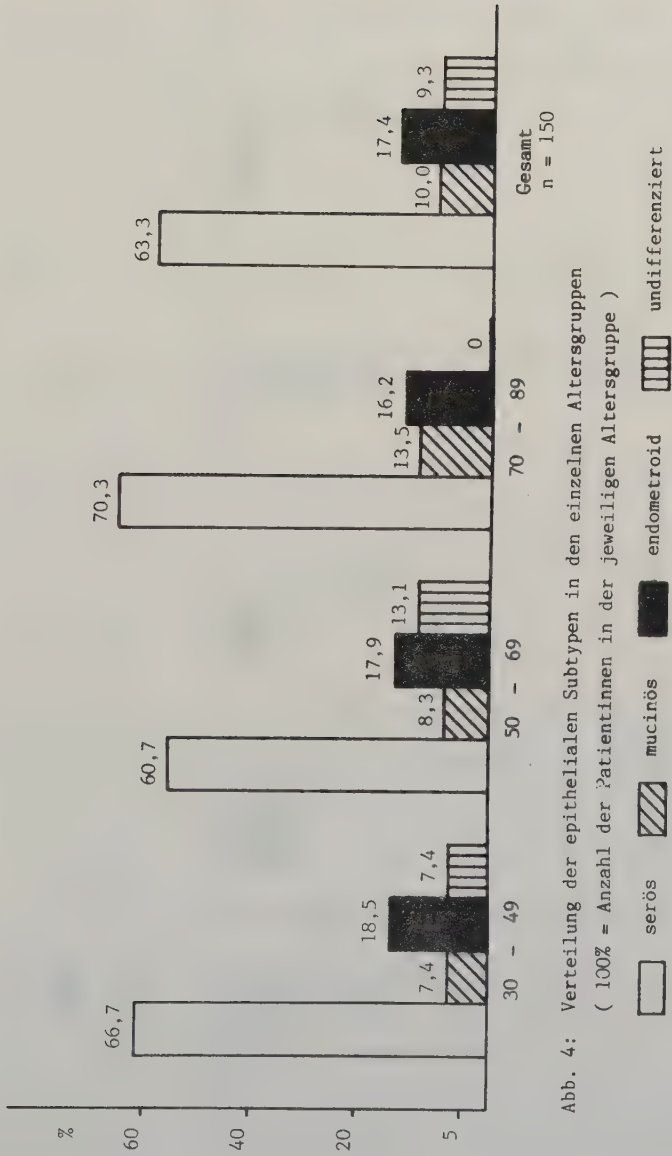


Abb. 4: Verteilung der epithelialen Subtypen in den einzelnen Altersgruppen
(100% = Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Altersgruppe)

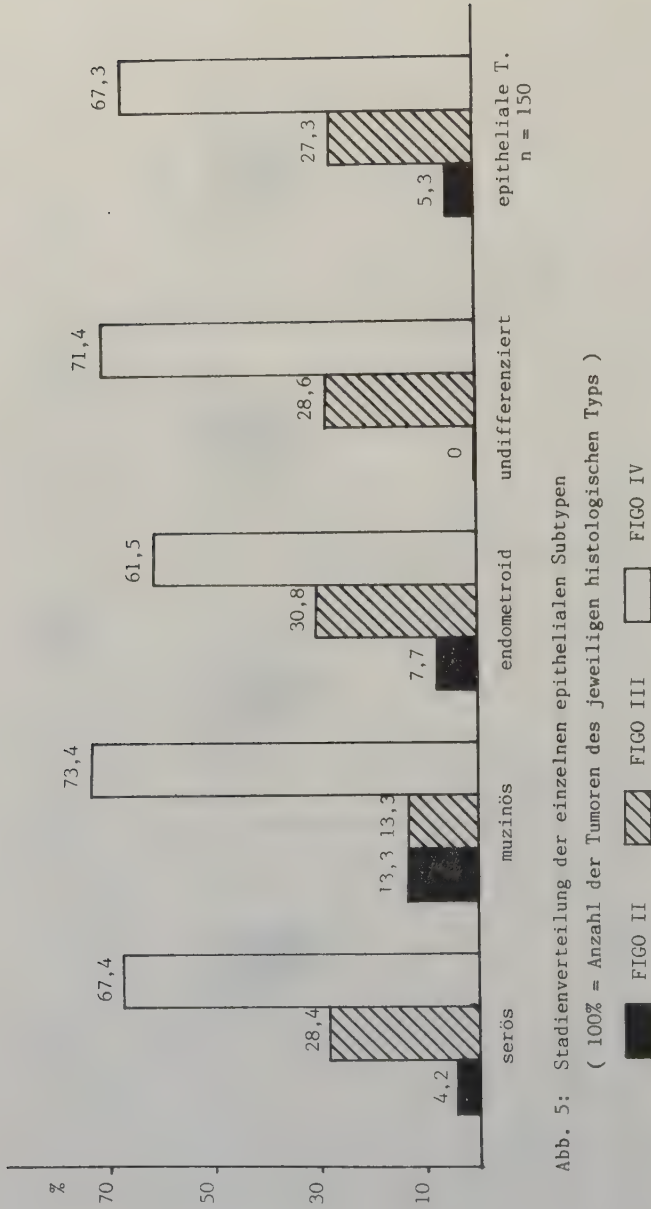


Abb. 5: Stadienverteilung der einzelnen epithelialen Subtypen
 (100% = Anzahl der Tumoren des jeweiligen histologischen Typs)

5.4. Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades

Zur Erstellung einer histologischen Graduierung wurden nur die 150 epithelialen Tumoren herangezogen. In der Gruppe der serösen Karzinome fanden sich 5 Fälle, bei denen im vorliegenden histologischen Material kein eindeutig invasives Wachstum nachzuweisen war. Diese sogenannten "Borderline"- Tumoren wurden in Anlehnung an Scully und Galleger (74,39) den hochdifferenzierten (G 1) Karzinomen zugerechnet.

Die relative Häufigkeit der einzelnen Differenzierungsgrade gibt Tab. 9 wieder.

	n	%	Durchschnitts- Alter
G 1	12	8,0	55,4
G 2	49	32,7	59,9
G 3	89	59,3	59,6
	150	100,0	59,5

Tab. 9: Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit hochdifferenzierten Karzinomen liegt deutlich unter dem der anderen beiden Gruppen. Dies wird bedingt durch den relativ hohen Prozentsatz an G 1 - Tumoren bei den 30- bis 49jährigen, der dann mit steigendem Lebensalter kontinuierlich abnimmt. Dem steht eine Zunahme der mäßig differenzierten Karzinome

gegenüber, während der Anteil wenig differenzierter Tumoren in den einzelnen Altersklassen konstant bleibt (Tab.10/Abb.6).

Grad Alter	1		2		3		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
10 - 29	-	-	1	50,0	1	50,0	2	100,0
30 - 49	4	14,8	7	25,9	16	59,3	27	100,0
50 - 69	7	8,3	27	32,1	50	59,5	84	100,0
70 - 89	1	2,7	14	37,8	22	59,5	37	100,0
Gesamt	12	8,0	49	32,7	89	59,3	150	100,0

Tab. 10: Verteilung der Tumoren unterschiedlichen Differenzierungsgrades in den einzelnen Altersklassen

Betrachtet man die Beziehung zwischen histologischem Typ und histologischem Differenzierungsgrad, so fällt vor allem auf, daß muzinöse Karzinome häufiger mäßig- und hochdifferenziert sind als die anderen epithelialen Subtypen. Die undifferenzierten Karzinome sind definitionsgemäß Grad 3 (Abb.7).

Die Aufschlüsselung nach FIGO -Stadien innerhalb der einzelnen histologischen Grade zeigt einen Abfall der relativen Häufigkeit des Stadiums II von 16,6% bei G 1- auf 2,3% bei G 3- Tumoren. Gleichzeitig steigt der Anteil von Stadium IV von 41,7% auf 71,9% (Abb.8).

Daraus ergibt sich, daß über die Hälfte (58,3%) aller

hochdifferenzierten Karzinome noch auf den Bauchraum beschränkt waren; dagegen wurde dies bei den mäßig differenzierten Karzinomen nur in 34,7% und bei den wenig differenzierten in 28,1% der Fälle beobachtet.

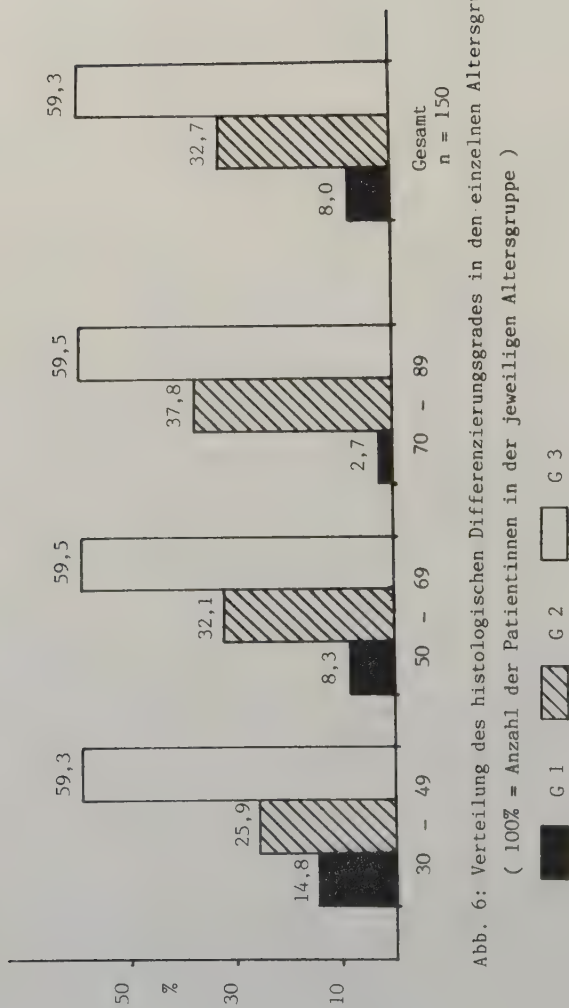


Abb. 6: Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades in den einzelnen Altersgruppen
(100% = Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Altersgruppe)

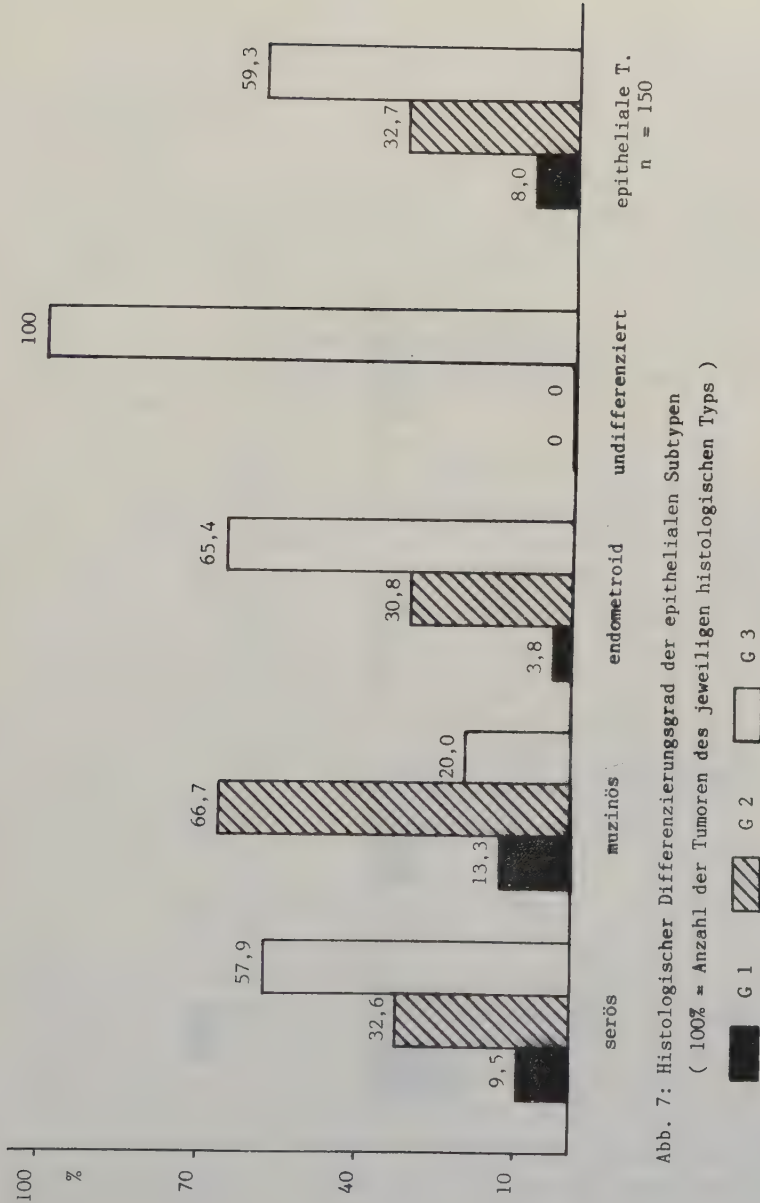


Abb. 7: Histologischer Differenzierungsgrad der epithelialen Subtypen
(100% = Anzahl der Tumoren des jeweiligen histologischen Typs)

G 1
 G 2
 G 3

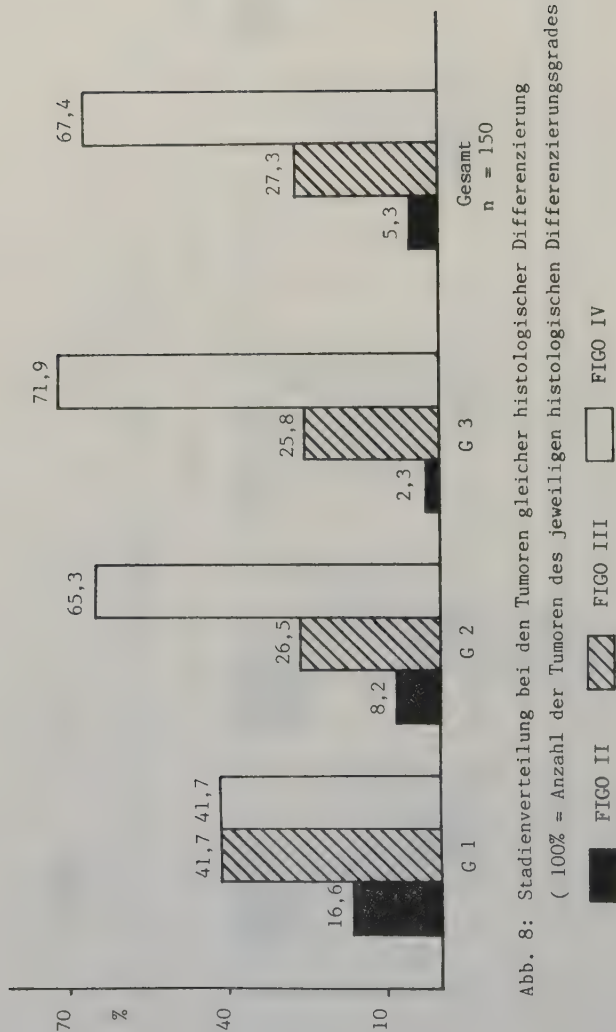


Abb. 8: Stadienverteilung bei den Tumoren gleicher histologischer Differenzierung
(100% = Anzahl der Tumoren des jeweiligen histologischen Differenzierungsgrades)

5.5. Lokale Tumorausbreitung

5.5.1. Tumorlokalisation

Da die FIGO - Klassifikation nur in den Stadien I und II, nicht aber in weiter fortgeschrittenen Stadien die Lokalisation des Primärtumors berücksichtigt, soll diese im Folgenden gesondert dargestellt werden.

Tab. 11 umfaßt nur jene 73 Fälle, bei denen sich zum Zeitpunkt der Sektion noch beide Ovarien in situ befanden.

	n	%
Ovar einseitig	19	26,0
Ovar rechts	9	
Ovar links	10	
Ovar beidseits	42	57,5
Konglomerattumor	12	16,4
	73	100,0

Tab. 11: Lokalisation des Primärtumors

Bei 12 der 73 Frauen war das gesamte kleine Becken von Tumorgewebe ausgemauert und eine Darstellung der Ovarien selbst nicht mehr möglich. Ein Befall beider Eierstöcke fand sich in 42 Fällen, wobei sich nicht entscheiden ließ, ob eine Metastasierung ausgehend von einem ursprünglich einseitigen Tumor oder eine primär beidseitige Tumorentstehung vorlag. Bei 19 Patientinnen konnte Karzinomgewebe

nur in einem Ovar nachgewiesen werden.

Bei den 10 Patientinnen mit vorausgegangener einseitiger Ovariektomie ließ sich in 90% eine Tumordinvasion in das verbliebene Ovar feststellen.

5.5.2. Kontinuierliche Tumorausbreitung

Wie bereits in Kapitel 4.1. und 4.2. ausgeführt, kann es nach Kapseldurchbruch des Tumors durch Wachstum per continuitatem zum Befall benachbarter Organe kommen. In gleicher Weise ist auch eine für das Ovarialkarzinom typische transperitoneale Aussaat möglich.

Während es in Frühstadien noch gelingen kann, die kontinuierliche lokale Tumorausbreitung von der diskontinuierlichen Streuung via Peritonealflüssigkeit zu unterscheiden, ist dies in fortgeschrittenen Fällen (bei Konfluieren der Serosametastasen) nicht mehr möglich.

In vorliegender Autopsiestudie, die großteils Spätstadien des Tumorwachstums umfaßt, wurde daher kein Versuch einer solchen Trennung unternommen, sondern ein nachweisbarer Organbefall im kleinen Becken unter den Begriff der kontinuierlichen Tumorausbreitung subsumiert.

Zugleich wurde davon ausgegangen, daß mit der Infiltration von Beckenorganen notwendigerweise eine Beteiligung seröser Oberflächen vergesellschaftet ist. In den folgenden Kapiteln wurden daher - soweit keine generalisierte peritoneale Aussaat erkennbar war - diese Fälle als "Peritonealkarzinose im kleinen Becken" gewertet.

Bei 121 der hier untersuchten Frauen fand sich bei Sektion eine lokale Infiltration anderer Beckenstrukturen (Tab.12). Gleichzeitig war in 100 Fällen eine generalisierte Peritonealkarzinose vorhanden, während sich in den übrigen 21 Fällen die peritoneale Aussaat auf die Serosa des kleinen Beckens beschränkte.

	n	%
Mit lokaler Infiltration	121	77,8
Ohne lokale Infiltration	37	22,2
	158	100,0

Tab. 12: Häufigkeit lokaler Tumordinfiltration

Betrachtet man den Organbefall im Einzelnen, so konnte in unserer Studie am häufigsten ein direkter Befall des Dickdarms festgestellt werden (60,3%), wobei sich Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Kolonabschnitte ergaben (Tab.13). Der Dünndarm hingegen war lediglich bei 15,8% der 121 Frauen in das lokale Tumorstadium miteinbezogen. Am zweithäufigsten fand sich eine Infiltration der Ureteren (42,9%), gefolgt von Uterus, Parametrien, Harnblase und Vagina.

Lediglich bei 7 Patientinnen wurde eine ausgedehntere Tumordinvasion des Retroperitonealraums mit Befall von Aorta und V. cava (2 Fälle), Nebenniere (2 Fälle) und Niere (1 Fall) beobachtet. Darunter war eine Patientin mit einem undifferenzierten Karzinom, bei der sich bei Obduktion ein riesiger retroperitonealer Tumor fand, der in die dorsalen Leberpartien, die Niere, die Haut und sogar in den Wirbelkanal penetriert war.

Das gesamte kleine Becken war in 33,1% der Fälle vollständig von Tumorgewebe ausgemauert. Eine Trennung nach den einzelnen Organstrukturen war dabei in den Sektionsprotokollen nicht mehr vorgenommen worden.

	n	%
Kolon	73	60,3
Sigma	34	46,6
Rektum	30	41,1
Übriges Kolon	9	12,3
Ureteren	52	43,0
Uterus	28	30,1 °
Parametrien	22	18,2
Dünndarm	19	15,7
Harnblase	16	13,2
Vagina	14	11,6
Retroperitoneum	7	5,8
Haut	6	5,0
Kleines Becken	40	33,1
	121	100,0

Tab. 13: Organbefall durch kontinuierliche Tumorausbreitung

° bezogen auf 91 Fälle (30 Hysterektomien)

5.6. Metastasierungswege

Aus Gründen der Übersicht und der statistischen Vergleichbarkeit soll im Folgenden unterschieden werden

- Metastasierung in die serösen Häute
- lymphogene Metastasierung
- hämatogene Metastasierung.

Dabei sind wir uns bewußt, daß eine solche Einteilung generell problematisch ist, da sich zwischen diesen Ausbreitungswegen zahlreiche Überschneidungen ergeben (Kap. 4.3./4.4.). So ist oftmals eine sichere Entscheidung über den ursprünglichen Entstehungsweg eines Organbefalls nicht mehr möglich.

Ein anschauliches Beispiel dafür liefert die häufig anzutreffende Infiltration der Leberkapsel und des subkapsulären Lebergewebes. In diesen Fällen konnte die Entscheidung - seröser Befall der Leberkapsel mit Tiefenwachstum oder subkapsuläre hämatogene Metastasierung mit Durchbruch zur Oberfläche hin - nur nach dem makroskopischen Eindruck des Sezierenden oder nach der Wahrscheinlichkeit (Leber als isolierter Organbefall? Weitere eindeutige Serosametasen auf anderen Bauchorganen?) gefällt werden.

Insofern wird die oben gewählte Unterscheidung immer eine willkürliche bleiben, sie ist jedoch didaktisch vorteilhaft.

5.6.1. Metastasierung in die serösen Häute

Häufig kommt es beim Ovarialkarzinom zu einer transperitonealen Tumoraussaat, die direkt oder über Lymphbahnen auf Pleura und Perikard übergreifen kann.

In unserem Untersuchungsgut fand sich zum Zeitpunkt der Obduktion eine Metastasierung in die serösen Häute bei 152 der 158 untersuchten Frauen (96,2%) (Tab.14).

	n	%
Mit Befall seröser Häute	152	96,2
Ohne Befall seröser Häute	6	3,8
	158	100,0

Tab. 14: Häufigkeit der serösen Metastasierung

Bei der serösen Metastasierung war in allen Fällen das Peritoneum betroffen (100%), die Pleura in 30,9% und das Perikard in 2,6%.

Die Peritonealkarzinose beschränkte sich in 15,1% auf das kleine Becken, in 2,0% lag ein isolierter Diaphragmabefall vor, während es sich in der überwiegenden Mehrzahl (82,9%) um eine generalisierte Aussaat in die Bauchhöhle handelte (Tab.15).

Eine Peritonealkarzinose allein - ohne Befall der anderen serösen Häute - wurde in 66,4% der Fälle beobachtet, eine Peritonealkarzinose mit gleichzeitiger Pleurakarzinose in 27,0%, eine Peritoneal- und Perikardkarzinose in 2,6%. Eine gleichzeitige Beteiligung aller drei serösen Höhlen kam bei 3,9% der Frauen vor (Abb.9).

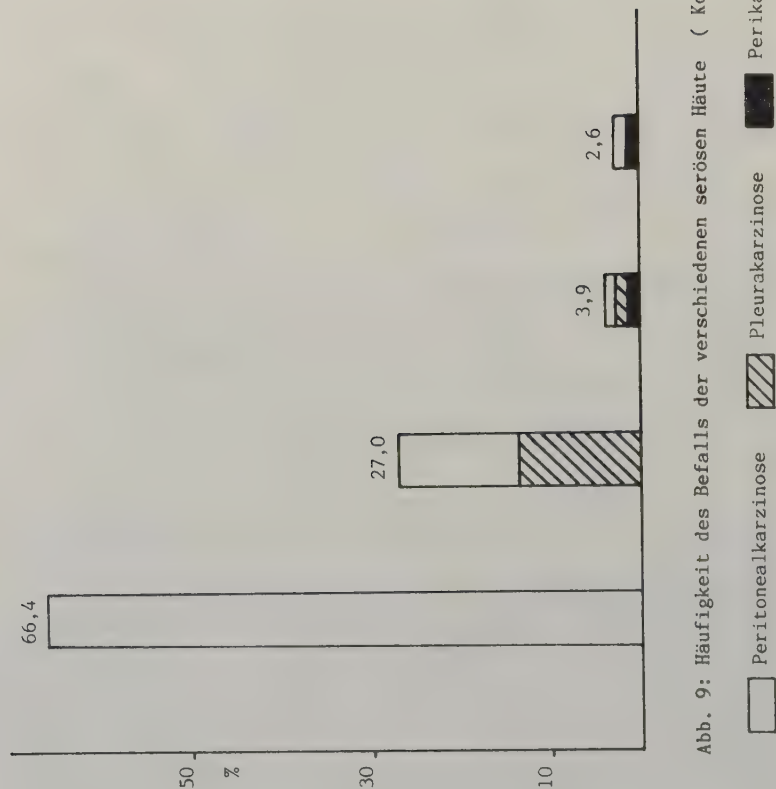


Abb. 9: Häufigkeit des Befalls der verschiedenen serösen Häute (Kombinationen)

	n	%
Peritonealkarzinose	152	100,0
generalisiert	126	82,9
im kleinen Becken	23	15,1
Diaphragma (isoliert)	3	2,0
Pleurakarzinose	47	30,9
Perikardkarzinose	10	6,6
Aszites	89	58,5
Pleuraergüsse	84	55,3
Perikarderguß	10	6,6
	152	100,0

Tab. 15: Häufigkeit des Befalls der serösen Haute

Bei über der Hälfte aller Patientinnen mit seröser Metastasierung fand sich bei Sektion ein Aszites (58,5%). Pleuraergüsse waren mit 55,3% beinahe ebenso häufig, wofür in diese Zahl sicher auch Ergüsse kardialer Genese mitbezogen. Ein Perikarderguß wurde dagegen sehr viel seltener beobachtet (6,6%) und trat in den meisten Fällen nur zusammen mit einer Perikardkarzinose auf (Tab.15).

In Tab. 10 ist der Organbefund abgelesen von Peritoneal- und Pleurakarzinose zusammengestellt.

Auffallend häufig fand es im Rahmen der Peritonealkarzinose zu einer Infiltration des Diaphragmas (46,1%). Das - verglichen mit dem Befund der pleuritischen Peritonitis - Schichten (47,4%) - ist aber sehr viel kleineres Gefäßnetz befreit. Erst mit der letzten Abschnürung des Lungen (34,1%), Omentum (31,7%), Mesenterium (17,0%) und Leber (27,0%).

In 23 Fällen fand sich eine Peritonitis im das Peritoneum (15,1%) mit Beteiligung von allen Organen (9,0%). Seltener waren auch Nebennieren, Nieren, Lungen, Ureteren und große Gefäße betroffen.

Bei den Fällen mit Pleurakarzinose kam es in über der Hälfte der Fälle zu einer Infiltration der Lunge im Sinne einer Lymphangiosis carcinomatosa.

Ein Befall des Herzmuskels ausgehend von einer Peritonealkarzinose wurde nicht beobachtet.

Untersucht man die seröse Metastasierung getrennt bei voroperierten und nicht operierten Frauen, so lassen sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Die Häufigkeit des Befalls der serösen Häute aufgeschlüsselt nach den histologischen Subtypen epithelialer Tumoren zeigt Abb. 10.

Es fällt auf, daß muzinöse und endometroide Tumoren überdurchschnittlich häufig die Grenzen des Peritoneums überschreiten und in die Pleura infiltrieren. Bei den muzinösen Karzinomen gilt dies auch für das Perikard. Überraschend ist der relativ geringe Prozentsatz von Fällen mit weitgestreuter seröser Metastasierung in der Gruppe der undifferenzierten Tumoren.

Die Korrelation zwischen dem Befall der serösen Häute und dem histologischen Differenzierungsgrad (Abb. 11) läßt wie zu erwarten, eine geringere Tendenz der hochdifferenzierten Karzinome zur serösen Metastasierung erkennen. Der große Prozentsatz an Pleurakarzinomen bei den mäßig differenzierten Malignomen ist wahrscheinlich mitbedingt durch den hohen Anteil (66,7%) von muzinösen Karzinomen in dieser Gruppe.

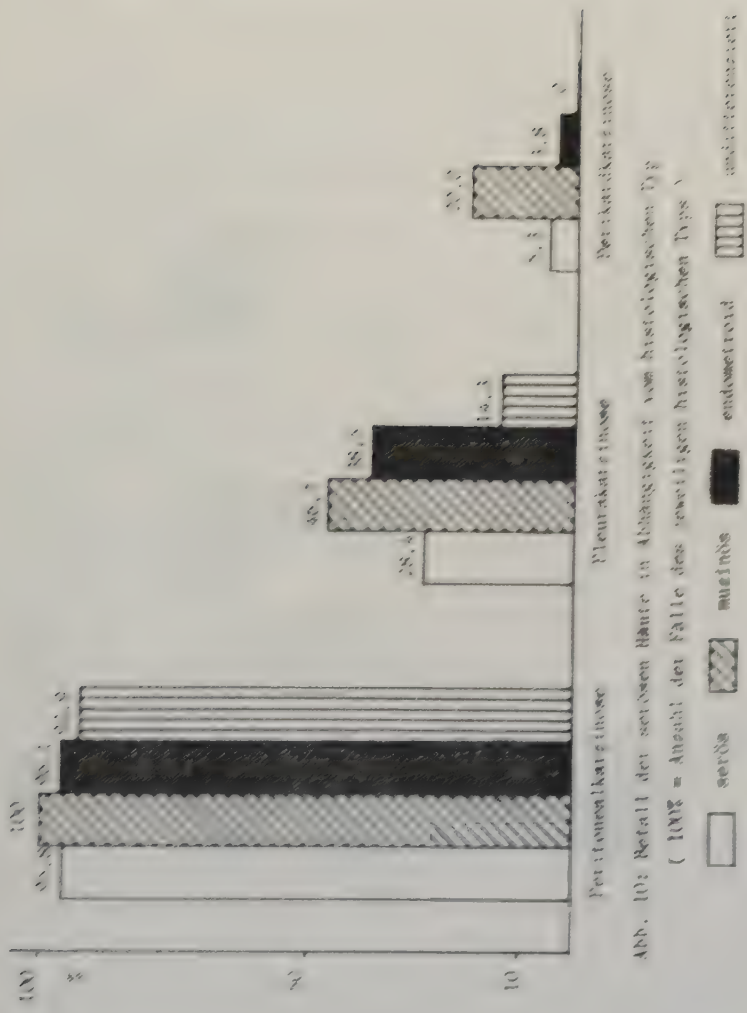
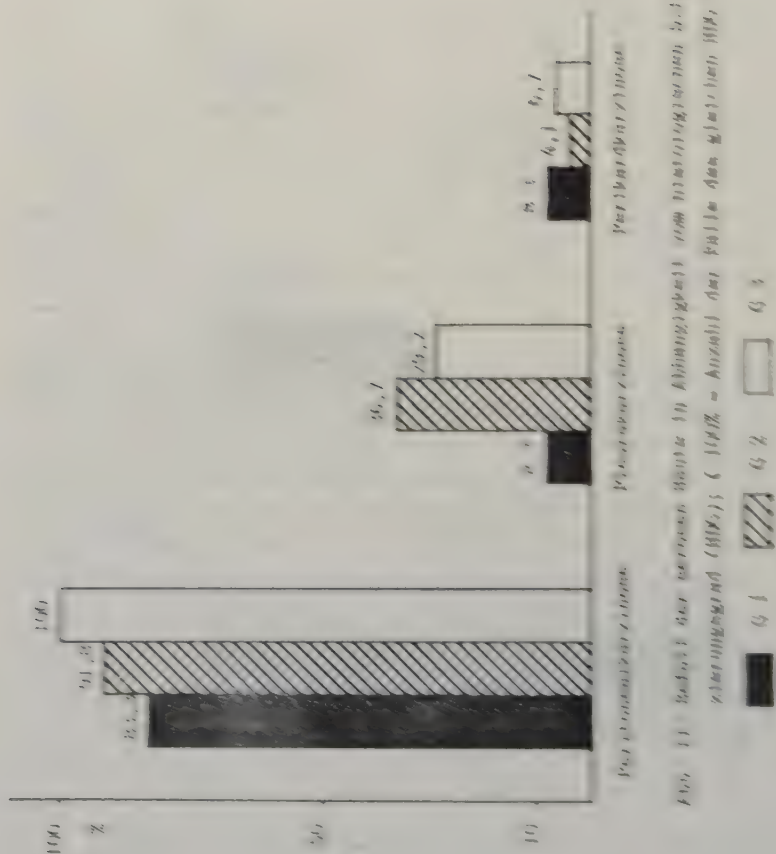


Abb. 10: Anteil der serösen Höhle in Abhängigkeit vom histologischen Typ
(100% = Anzahl der Fälle des jeweiligen histologischen Typs)



5.6.2. Lymphogene Metastasierung

In unserem Untersuchungsgut fanden sich bei 115 Patientinnen (72,8%) lymphogene Metastasen (Tab.17).

Am häufigsten waren dabei die regionalen Lymphknoten (inguinal, iliacaal, paraaortal) betroffen, seltener die abdominellen und thorakalen Knoten.

	n	%
Lymphogene Metastasen	115	72,8
regionale Lk	103	89,6
abdominelle Lk	63	54,8
thorakale Lk	46	40,0
Keine lymphogenen Metastasen	43	27,2
	158	100,0

Tab. 17: Häufigkeit lymphogener Metastasierung

Eine Infiltration nur der regionalen Lymphknotenstationen lag in 29,6% der Fälle mit lymphogenen Metastasen vor. Ein gleichzeitiger Befall von regionalen und abdominellen Lymphknoten wurde in 26,1%, von regionalen und thorakalen Knoten in 11,3% beobachtet. Eine Beteiligung aller drei Lymphknotenstationen zeigten 26 Patientinnen (22,6%).

Eine lymphogene Metastasierung ohne Infiltration regionaler Knoten fand sich in 12 Fällen (10,4%), meist ausgehend von einer generalisierten Peritonealkarzinose (Abb.12).

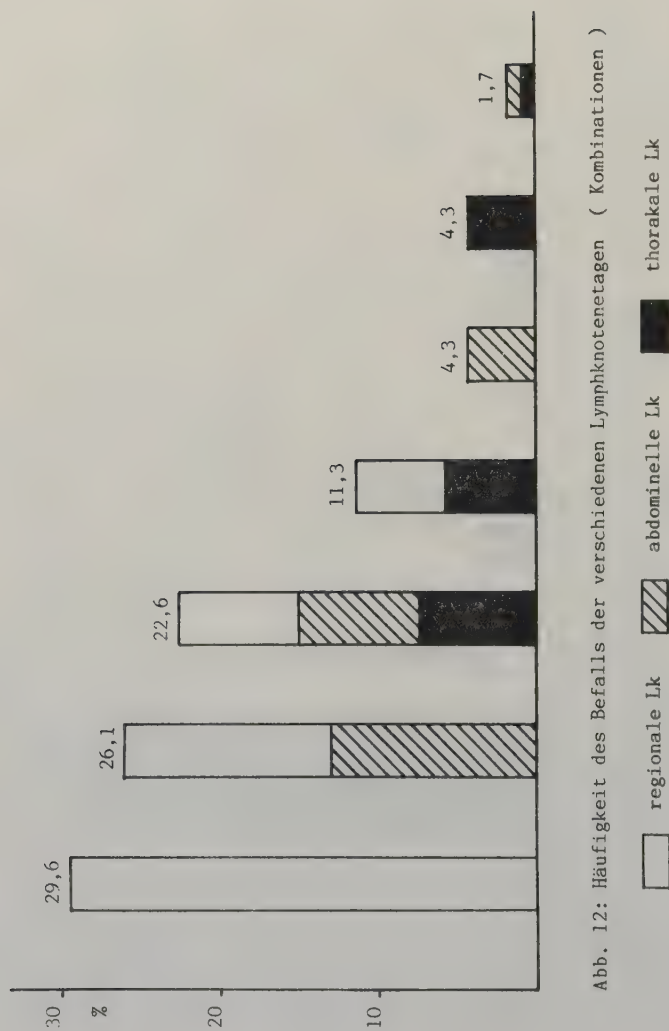


Abb. 12: Häufigkeit des Befalls der verschiedenen Lymphknotenstagen (Kombinationen)

Eine genaue Aufschlüsselung der befallenen Lymphknoten-
etagen gibt Tab. 18 wieder.

	n	%
Regionale Lymphknoten		
inguinal	24	20,9
iliacal	54	47,0
paraaortal	95	82,6
Abdominelle Lymphknoten		
mesenterial	27	23,5
parapankreatisch	36	31,3
paragastrisch	16	13,9
Leberhilus	33	28,7
Milzhilus	7	6,1
Thorakale Lymphknoten		
mediastinal	22	19,1
Lungenhilus	23	20,0
paratracheal	19	16,5
supraclaviculär	7	6,1
cervical	4	3,5
axillär	5	4,3
	115	100,0

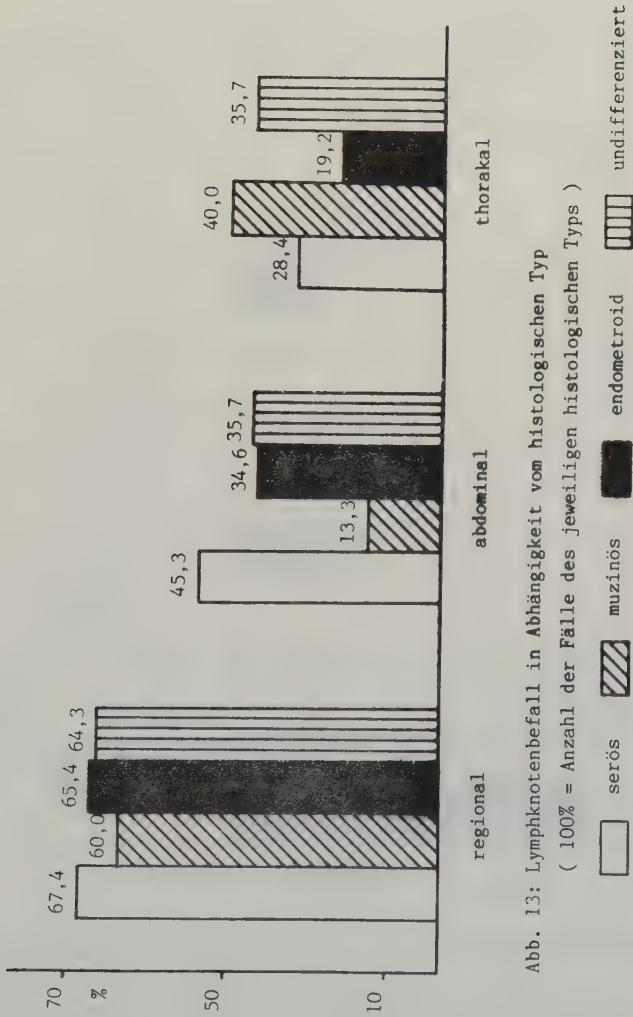
Tab. 18: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

In der Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung ergeben sich keine Unterschiede zwischen den ovariectomierten und den nicht operierten Patientinnen.

Die Abhängigkeit zwischen histologischem Typ und lymphogener Metastasierung zeigt Abb. 13.

Erwartungsgemäß metastasieren alle Karzinome unabhängig vom histologischen Typ am häufigsten in die regionalen Lymphknoten. Dagegen ergeben sich hinsichtlich der Beteiligung extraregionaler Lymphknotenstationen beträchtliche Unterschiede: Während man bei den muzinösen Karzinomen eine bevorzugte Infiltration thorakaler Lymphknoten beobachtet, zeigt sich bei den serösen und endometroiden Tumoren überwiegend ein Befall der abdominellen Knoten. Die undifferenzierten Karzinome metastasieren in beide Lymphknotenetagen gleich häufig.

Betrachtet man die Korrelation zwischen histologischem Differenzierungsgrad und lymphogener Ausbreitung (Abb.14), so fällt vor allem die insgesamt geringere Tendenz hochdifferenzierter Tumoren zur weitgestreuten lymphogenen Metastasierung auf. Als Ursache für den relativ häufigen Befall thorakaler Lymphknoten durch die mäßig differenzierten Karzinome läßt sich der hohe Prozentsatz muzinöser Tumoren in dieser Gruppe vermuten.



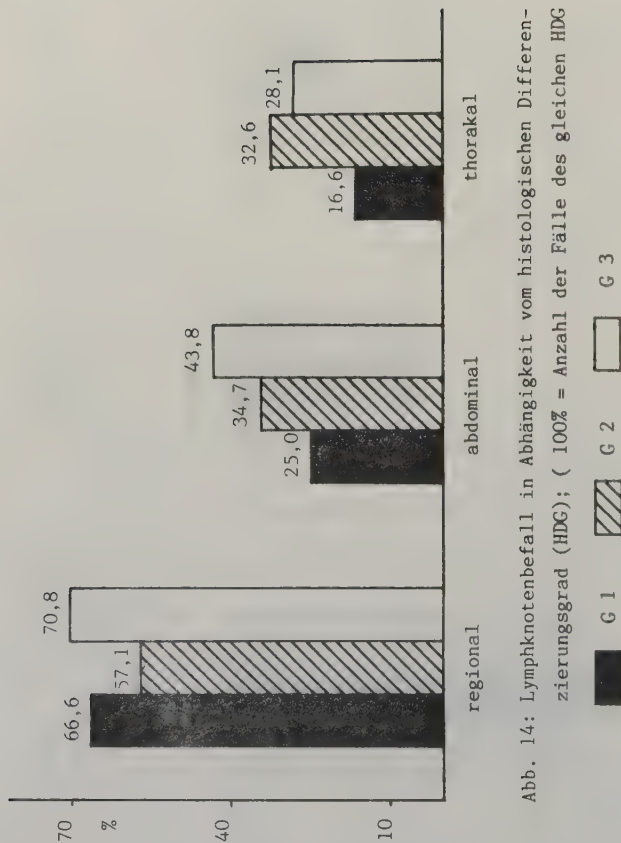


Abb. 14: Lymphknotenbefall in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (HDG); (100% = Anzahl der Fälle des gleichen HDG)

5.6.3. Hämatogene Metastasierung

In vorliegender Autopsiestudie fanden sich bei 70 von 158 Patientinnen (44,3%) hämatogene Metastasen (Tab.19).

Diese beschränkten sich bei 38 Frauen (54,3%) auf ein Organ, in den übrigen 32 Fällen lag ein gleichzeitiger Befall mehrerer Organe vor.

	n	%
Mit hämatogenen Metastasen	70	44,3
Ohne hämatogene Metastasen	88	55,7
	158	100,0

Tab. 19: Häufigkeit hämatogener Metastasen

Im Gegensatz zur lymphogenen und serösen Tumorausbreitung ergeben sich bei der hämatogenen Metastasierung deutliche Unterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patientinnen: Bei den 85 ovariektomierten Frauen wurden in 51,7%, bei den 73 nicht ovariektomierten Frauen nur in 35,6% hämatogene Metastasen beobachtet. Die Verteilung in den einzelnen Metastasenlokalisationen spiegelt dabei weitgehend oben genanntes Verhältnis wieder.

Über Lokalisation und Häufigkeit hämatogener Metastasen informiert Tab. 20.

Weitaus am häufigsten fanden sich Absiedelungen in der Leber (70,0%), gefolgt von Lunge (38,6%), Knochen (18,6%) und Nebenniere (10,0%).

	n	%
Leber	49	70,0
Lunge	27	38,6
Knochen	13	18,6
Nebenniere	7	10,0
Niere	3	4,3
Milz	3	4,3
Dünndarm	2	2,8
Ureter	2	2,8
Haut	2	2,8
ZNS	2	2,8
Pankreas	1	1,4
Herz	1	1,4
Pleura	1	1,4
Mamma	1	1,4
	70	100,0

Tab. 20: Lokalisation der hämatogenen Metastasen

Alle 13 Patientinnen mit Knochenmetastasen wiesen Absiedelungen in der Wirbelsäule auf; dabei beobachtete man bei 9 Frauen einen Befall multipler Wirbelkörper. Die einzelnen Abschnitte des Achsenskeletts waren unterschiedlich häufig von der Metastasierung betroffen: in 10 Fällen die Lendenwirbelsäule, in 8 Fällen die Brustwirbelsäule, in 1 Fall das Os sacrum. Lediglich bei 3 Patientinnen lagen gleichzeitig Metastasen in andere Knochen (Femur, Sternum, Rippen) vor.

Abb. 15 stellt für die verschiedenen histologischen Tumortypen die Häufigkeit ihrer Metastasierung in Leber, Lunge und Knochen gegenüber.

Es wird dabei ein unterschiedliches Metastasierungsverhalten der einzelnen epithelialen Subtypen deutlich: Während seröse, muzinöse und endometroide Tumoren am häufigsten in die Leber streuen, metastasieren die undifferenzierten Karzinome bevorzugt in die Lunge. Des weiteren zeigen vor allem muzinöse, aber auch undifferenzierte Tumoren einen vergleichsweise häufigen Befall des Knochens.

Die Beziehung von histologischem Differenzierungsgrad und hämatogener Streuung in Leber, Lunge und Knochen, läßt die geringere Metastasierungstendenz der 12 hochdifferenzierten Karzinome erkennen (Abb.16): sie zeigen jeweils nur in einem Fall eine Metastasierung in das entsprechende Organ. Bei den mäßig und wenig differenzierten Tumoren überwiegt wie im Gesamtkollektiv der Befall der Leber den der Lunge und des Knochens etwa im Verhältnis 4:2:1. Eine direkte Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad scheint nur bei der Lungenmetastasierung gegeben: hier steigt die Häufigkeit der Metastasierung mit zunehmender Entdifferenzierung kontinuierlich an.

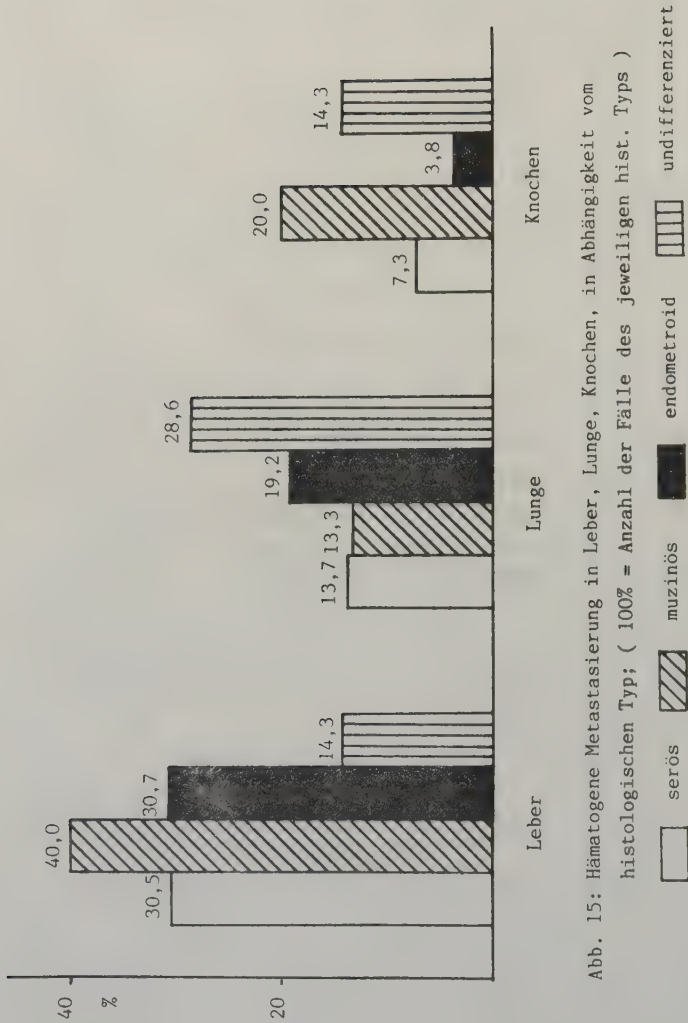


Abb. 15: Hämatogene Metastasierung in Leber, Lunge, Knochen, in Abhängigkeit vom histologischen Typ; (100% = Anzahl der Fälle des jeweiligen hist. Typs)

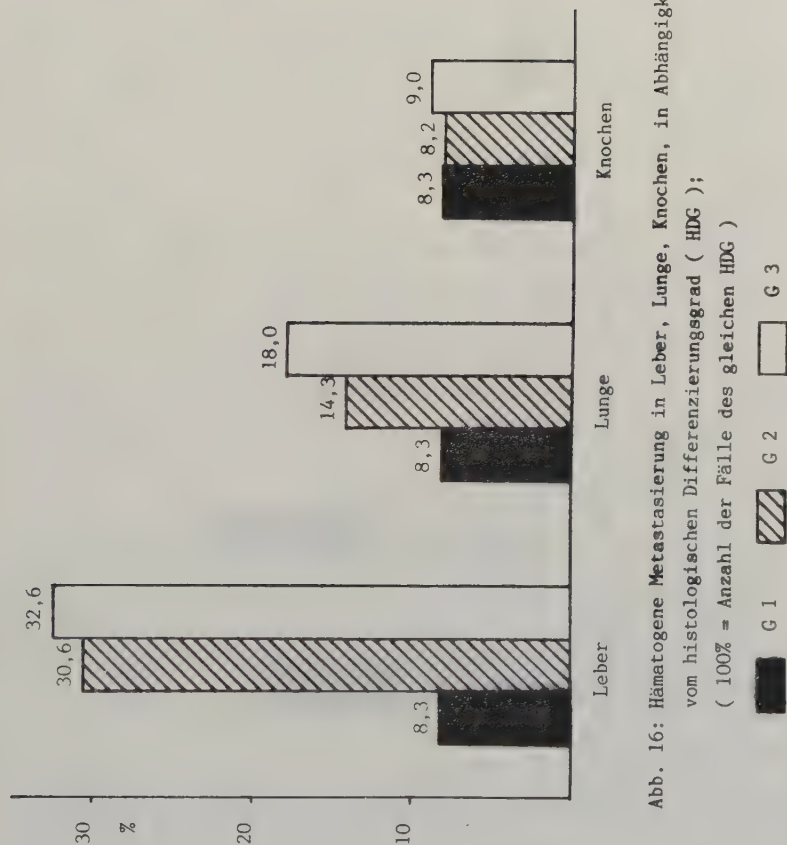


Abb. 16: Hämatogene Metastasierung in Leber, Lunge, Knochen, in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (HDG);
(100% = Anzahl der Fälle des gleichen HDG)

■ G 1 ▨ G 2 □ G 3

5.7. Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von Alter,
histologischem Typ und Differenzierungsgrad

In unserem Untersuchungsgut wiesen fast alle Tumoren eine Aussaat in die serösen Häute (96,2%) auf. Wesentlich seltener beobachteten wir eine lymphogene (72,8%) bzw. hämatogene (44,3%) Metastasierung. Diese Relation läßt sich unabhängig von Alter, histologischem Typ und Differenzierungsgrad immer nachweisen.

Bei 34 Frauen (21,5%) stellte die seröse, bei 6 Frauen die lymphogene Streuung die einzige Metastasierungsform dar. Eine ausschließlich hämatogene Metastasierung fanden wir nicht.

In der Mehrzahl aller Patientinnen (38,6%) waren alle drei hier unterschiedenen Metastasierungswege gleichzeitig betroffen. Eine Beteiligung nur des serösen und lymphogenen Weges wurde in 30,4%, nur des serösen und hämatogenen Weges in 5,7% beobachtet (Abb.17).

Lagen bereits hämatogene Metastasen vor, so fand sich in einem hohen Prozentsatz (87,1%) auch ein Befall der Lymphknoten. Dagegen wiesen Patientinnen mit lymphogenen Metastasen sehr viel seltener (53,0%) eine gleichzeitige hämatogene Streuung auf.

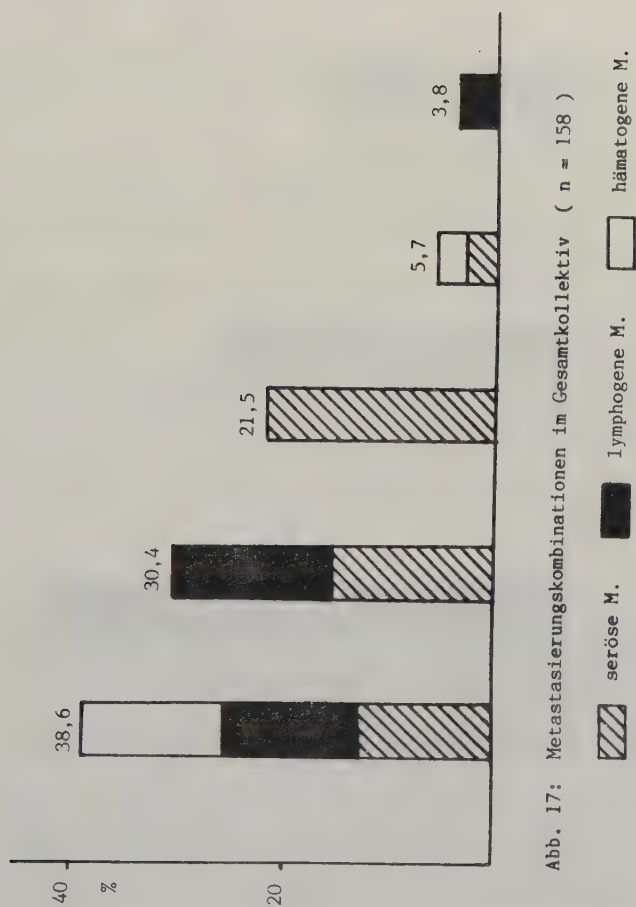


Abb. 17: Metastasierungskombinationen im Gesamtkollektiv (n = 158)

5.7.1. Alter

Tab. 21 und Abb. 18 zeigen die Abhängigkeit zwischen Alter und Metastasierungsverhalten.

In allen Altersgruppen überwiegt die Häufigkeit der serösen Aussaat bei weitem die der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung.

Lediglich bei der lymphogenen Streuung läßt sich eine signifikante Abhängigkeit vom Lebensalter feststellen: je älter die Patientinnen waren, desto seltener fanden sich lymphogene Metastasen.

Die vom Gesamtkollektiv deutlich abweichenden Prozentzahlen in der Gruppe der 10- bis 29jährigen Frauen sind sicher durch die geringe Fallzahl bedingt. Auf eine graphische Darstellung wurde aus diesem Grund verzichtet.

Met. weg Alter	seröse M.		lymph. M.		hämat. M.		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
10 - 29	3	100,0	2	66,7	2	66,7	3	100,0
30 - 49	29	93,5	25	80,6	15	48,4	31	100,0
50 - 69	83	96,5	63	73,2	36	41,9	86	100,0
70 - 89	37	97,5	25	65,8	17	44,7	38	100,0
	152	96,2	115	72,8	70	44,3	158	100,0

Tab. 21: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom Alter

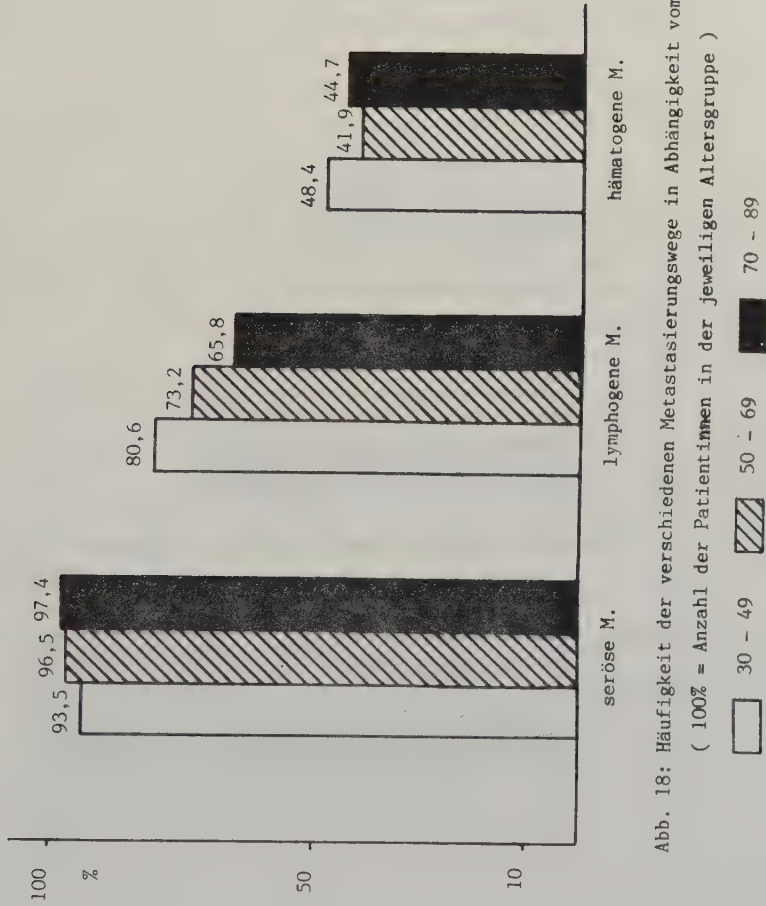


Abb. 18: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom Alter
(100% = Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Altersgruppe)

5.7.2. Histologischer Typ

Untersucht man die Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungsformen in Abhängigkeit vom histologischen Typ, so wird wie im Gesamtkollektiv bei allen epithelialen Untergruppen die seröse Aussaat häufiger beobachtet als der lymphogene und der hämatogene Weg der Tumorausbreitung. Innerhalb dieser Relation fällt vor allem das abweichende Metastasierungsverhalten der muzinösen Karzinome auf, die seltener lymphogen, aber zu einem höheren Prozentsatz hämatogen streuen als die serösen, endometroiden und undifferenzierten Karzinome. Bei letzteren läßt sich eine vergleichsweise geringere Tendenz zur serösen Metastasierung feststellen (Tab.22/Abb.19).

Hist. Typ \ Met. weg	seröse M.		lymph. M.		hämat. M.		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
serös	91	95,8	72	75,8	40	42,1	95	100,0
muzinös	15	100,0	9	60,0	8	53,3	15	100,0
endometroid	25	96,1	18	69,2	12	46,1	26	100,0
undiff.	13	92,9	10	71,4	6	42,9	14	100,0
	144	96,0	109	72,7	66	44,0	150	100,0

Tab. 22: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege
bei den epithelialen Tumoren

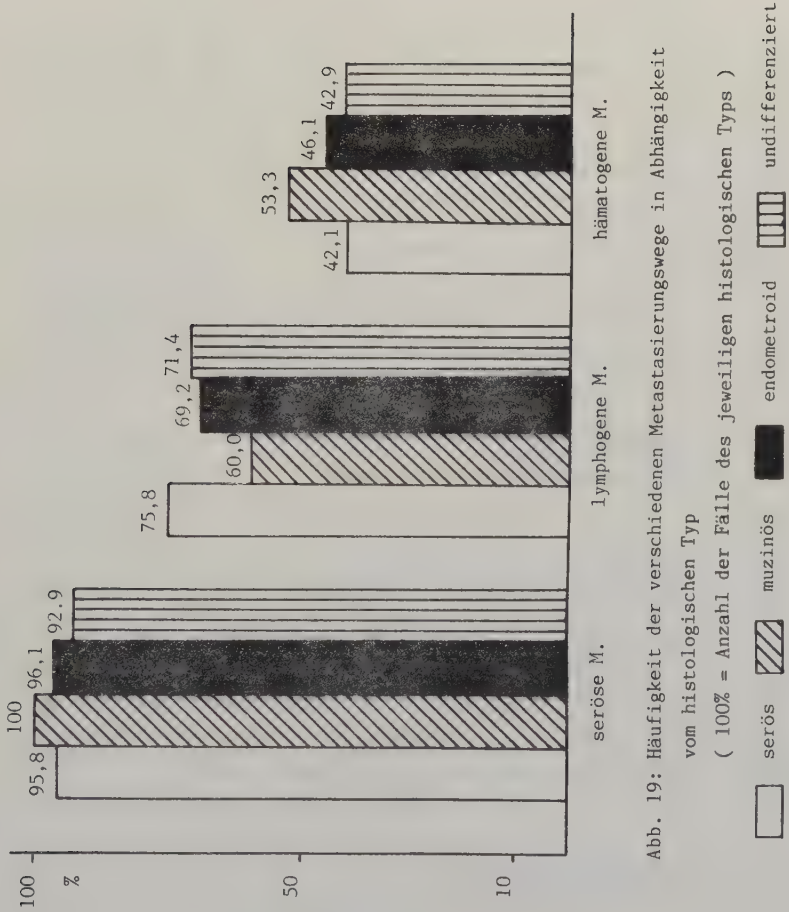


Abb. 19: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom histologischen Typ
(100% = Anzahl der Fälle des jeweiligen histologischen Typs)

Die Zahlen für die nicht epitheliale Tumoren gehen aus Tab. 23 hervor. Die Prozentwerte sind wegen der geringen Fallzahlen nur sehr bedingt aussagefähig, spiegeln aber in der Tendenz die Verhältnisse bei den epithelialen Tumoren wieder.

Met. weg Hist. Typ	seröse M.		lymph. M.		hämat. M.		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Granulosa- zelltumor	4	100,0	2	50,0	2	50,0	4	100,0
Endoderm. Sinustumor	2	100,0	2	100,0	1	50,0	2	100,0
	6	100,0	4	66,7	3	50,0	6	100,0

Tab. 23: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege
bei den nicht-epithelialen Tumoren

5.7.3. Histologischer Differenzierungsgrad

Die Korrelation zwischen Metastasierung und histologischer Differenzierung läßt unabhängig vom Grad der Gewebsreife ein Überwiegen der serösen Metastasierung über lymphogene und hämatogene Streuung erkennen (Tab.24/Abb.20).

Bemerkenswert ist dabei jedoch die vergleichsweise geringe Tendenz der G 1- Tumoren zur serösen und der G 2- Tumoren zur lymphogenen Metastasierung. Letzteres ist möglicherweise bedingt durch den hohen Anteil muzinöser Karzinome in der Gruppe der mäßig differenzierten Tumoren.

Vor allem aber fällt die Abhängigkeit der hämatogenen Metastasierung vom histologischen Differenzierungsgrad auf: so findet sich bei den hochdifferenzierten Karzinomen nur in einem Drittel, bei den wenig differenzierten Karzinomen dagegen in der Hälfte aller Fälle eine hämatogene Streuung.

Met. weg HDG	seröse M.		lymph. M.		hämat. M.		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	10	83,3	9	75,0	4	33,3	12	100,0
2	48	97,9	31	63,3	18	36,7	49	100,0
3	86	96,6	69	77,5	45	50,6	89	100,0
	144	96,0	109	72,7	67	44,7	150	100,0

Tab. 24: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad
(nur epitheliale Tumoren)

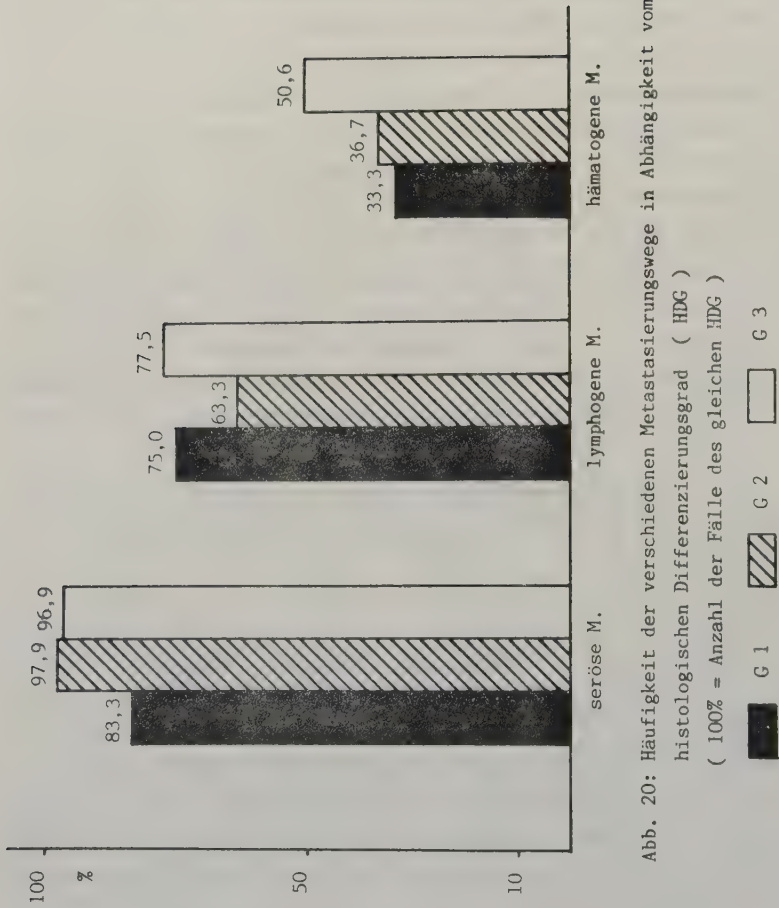


Abb. 20: Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (HDG)
(100% = Anzahl der Fälle des gleichen HDG)

5.8. Tumorkomplikationen

Das Ovarialkarzinom neigt nach Kapseldurchbruch zu lokaler Infiltration und transperitonealer Tumoraussaat. Beides hat oft Komplikationen von Seiten anderer intraabdomineller Organsysteme zur Folge. Weitaus am häufigsten betroffen werden Intestinaltrakt, ableitende Harnwege und venöse Strombahn.

Die Beteiligung des Intestinaltrakts erfolgt meist in Form einer direkten Infiltration der Darmwand. Dies führt zur Passagebehinderung durch Obstruktion, gelegentlich auch zur Perforation und Fistelbildung bei Tumornekrose. Nicht selten kommt es auch, vor allem in Spätstadien, zu einer mechanischen Okklusion des Darmlumens, ausgehend von Adhäsionssträngen oder riesigen Tumormassen.

In unserem Untersuchungsgut fanden sich bei 78 Patientinnen (49,4%) Komplikationen von Seiten des Darmtrakts (Tab.25). Ursache war in den meisten Fällen (92,3%) eine höhergradige Einengung des Darmlumens, wobei der Dickdarm mit 77,8% fast doppelt so häufig betroffen war wie der Dünndarm (41,7%). Bevorzugte Orte der Darmstenosierung waren Sigma, Rektum und rektosigmoidaler Übergang.

48 Frauen zeigten bei Sektion klinische und anatomische Zeichen eines Ileus. Weitere Komplikationen waren meist direkte Folgen des Ileus oder beruhten auf einer Tumornekrose mit Darmperforation bzw. Fistelbildung. In zwei Fällen wurde eine letale intestinale Blutung ausgehend von einer Tumordinfiltration der Darmwand beobachtet.

	n	%
Höhergradige Lumeneinengung	72	92,3
Dickdarm	56	77,8
Sigma	26	
Rektum	22	
Übriges Kolon	8	
Dünndarm	30	41,7
Ileus	48	61,5
Peritonitis	16	22,2
Perforation	6	8,3
Fistelbildung	2	2,8
Intestinale Blutung	2	2,8
	78	100,0

Tab. 25: Komplikationen von Seiten des Intestinaltrakts

Die Komplikationen von Seiten der ableitenden Harnwege beruhen fast immer auf einer direkten Infiltration der Ureteren - vorwiegend im kleinen Becken - oder auf deren Kompression und Verdrängung durch Tumormassen bzw. Lymphknotenpakete. Die Abflußbehinderung führt, begünstigt durch bakterielle Infektionen, zu Sekundärveränderungen an den Nieren.

In unserem Untersuchungskollektiv fanden wir Komplikationen ausgehend vom oberen Harntrakt bei 61 Patientinnen (38,6%). In allen Fällen beobachteten wir dabei eine Stauung des Harnabflusses, die zu 85% durch eine direkte Tumordinfiltration der distalen Ureteren bedingt war. Bei 9 Frauen bestand als Endstadium der renalen Schädigung eine Urämie.

Andere Folgeerkrankungen gehen aus Tab. 26 hervor.

	n	%
Hydronephrose	61	100,0
einseitig	28	45,9
beidseits	33	54,1
Pyelonephritis	15	24,6
Interstitielle Nephritis	2	3,3
Pyonephrose	2	3,3
Schrumpfnieren	6	9,8
Nierenversagen	9	14,7
	61	100,0

Tab. 26: Komplikationen von Seiten des oberen Harntrakts

Thrombosen der venösen Strombahn stellen eine sehr häufige Komplikation bei Tumorerkrankungen dar. Ursächlich sind weniger eine direkte Wandinfiltration als vielmehr paraneoplastische Veränderungen (Änderung der Blutzusammensetzung und Gerinnungsfähigkeit) und die Strömungsverlangsamung durch lokale Kompression von Bedeutung. Aber auch andere Faktoren (kardiale Stauung, Immobilisation, therapeutische Eingriffe) spielen sicher eine entscheidende Rolle.

In vorliegender Autopsiestudie fanden sich bei 88 Patientinnen (55,7%) Thrombosen, vorwiegend im Bereich des kleinen Beckens und der unteren Extremitäten (Tab. 27). Eine tumoröse Infiltration der Venenwand war demgegenüber sehr selten nachweisbar (n=4;2,5%).

Lungenembolien als Folge tiefer Venenthrombosen wurden bei 75 Sektionen (47,5%) beobachtet; bei 66 Patientinnen war die Embolie die unmittelbare Todesursache.

	n	%
V. subclavia	2	2,3
V. iugularis	2	2,3
V. cava	16	18,2
V. renalis	1	1,1
Plexus uterovaginalis	4	4,5
V. iliaca	28	31,8
einseitig	11	
beidseits	17	
V. femoralis	72	81,8
einseitig	28	
beidseits	44	
V. tibialis posterior	3	3,4
V. portae	1	1,1
V. mesenterica inf.	1	1,1
	88	100,0

Tab. 27: Häufigkeit und Lokalisation venöser Thrombosen

5.9. Todesursachen

Weitaus die meisten Patientinnen (41,8%) starben an den unmittelbaren Folgen einer Lungenembolie. Bei 84,8% dieser Frauen konnten gleichzeitig Thrombosen der Bein- und Beckenvenen nachgewiesen werden. Eine fortgeschrittene Tumorkachexie war verantwortlich für 14,6% aller Todesfälle. An dritter Stelle der Mortalitätsstatistik steht die pulmonale Insuffizienz, bedingt vor allem durch rezidivierende Lungenembolien, Pleuraergüsse oder eine Lymphangiosis carcinomatosa. Seltener Todesursachen waren Komplikationen von Seiten des Intestinaltrakts und der ableitenden Harnwege. Folgen therapeutischer Maßnahmen führten bei 5,7% der Patientinnen zum Tode (Tab.28).

	n	%
Lungenembolien	66	41,8
Tumorkachexie	23	14,6
Pulmonale Insuffizienz	20	12,6
Darmkomplikationen	10	6,3
Nierenkomplikationen	9	5,7
Folgen therapeut. Eingriffe	9	5,7
Sonstige Todesursachen	21	13,3
	158	100,0

Tab. 28: Todesursachen

5.10. Zweittumoren

In vorliegender Autopsiestudie konnten nur bei zwei Frauen Mehrfachkarzinome nachgewiesen werden: Bei der einen Patientin fand man neben dem Ovarialkarzinom noch ein Mammakarzinom und ein Inselzellkarzinom des Pankreas, bei der anderen ein Mammakarzinom und ein Uterussarkom.

Die Koinzidenz von Ovarialkarzinom und Uterusmyom beobachteten wir bei 19 Frauen (16,1%).

6. DISKUSSION

Das Ovarialkarzinom ist nach wie vor das prognostisch ungünstigste Karzinom der Frau (42). Die Krankheit wird oft erst erkannt, wenn es bereits zu einer weitgestreuten Metastasierung gekommen ist. Will man die unverändert schlechten Behandlungsergebnisse verbessern, ist es notwendig, Wachstum und Metastasierung des Ovarialkarzinoms zu verstehen (6,16).

Ziel dieser Arbeit ist es daher anhand der Auswertung von Sektionsprotokollen eine Dokumentation von Daten des Tumors (Histologie, Graduierung) und seiner Ausbreitung (Stadieneinteilung, Metastasierung) vorzunehmen, um daraus - soweit möglich - Rückschlüsse auf die Krankheitsentwicklung und die sie beeinflussenden Faktoren zu ziehen.

Vorteile einer Autopsiestudie sind dabei die Möglichkeit einer "Gesamtschau" des Körpers zu einem bestimmten, klar definierten Zeitpunkt sowie die hohe Zuverlässigkeit bei der Verifizierung von Metastasen durch histologische Untersuchung. Gleichzeitig muß man sich jedoch bei der Auswertung von Autopsiedaten auch der Einschränkungen bewußt sein, die deren Aussagekraft limitieren (89).

Oft werden Sektionen bei sehr alten Patienten und solchen, die an einem lange bekannten Tumorleiden sterben, nicht durchgeführt. Das führt zu einer Selektion der Untersuchungskollektive (89).

Auch die Sektionen selbst, ihre Ausführlichkeit und Protokollierung, können die Daten ganz erheblich beeinflussen, wie vor allem Willis (92) betont. Dies trifft umso mehr zu, wenn es sich - wie in unserem Fall - um eine retrospektive Studie handelt, die viele Jahre zurückgreift, und in der die Sektionen zwar mit größter Sorgfalt, nicht aber

im Hinblick auf eine besondere Untersuchungsreihe durchgeführt wurden. Insbesondere kleine Metastasen können so dem Nachweis entgehen (41).

Ein drittes Problem bei der Auswertung von Autopsiedaten besteht darin, daß hier gehäuft Endstadien einer generalisierten Erkrankung erfaßt werden (41), weshalb Vergleiche mit klinischen Untersuchungen, die sich meist auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehen, nur eingeschränkt möglich sind.

Schließlich haben sicher auch Therapiemaßnahmen einen großen, in ihren Auswirkungen nicht abschätzbaren Einfluß auf das Tumorwachstum (89). Gerade beim Ovarialkarzinom können während der oft langen klinischen Verlaufszeit eingreifende chirurgische, radiologische oder chemotherapeutische Behandlungen stattgefunden haben, deren Daten sich in einer retrospektiven Studie nicht mehr erfassen lassen.

6.1. Altersverteilung

Das Ovarialkarzinom ist ein Tumor des mittleren und höheren Lebensalters. So befanden sich zum Zeitpunkt der Sektion 75% unserer Patientinnen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren. Andere Autoren berichten über eine ähnliche Zusammensetzung ihrer Patientenkollektive: In der Serie von Bergman (12) und Sievers (76) liegen ebenfalls jeweils 75% der Patientinnen in der Altersgruppe 50 bis 79 Jahre, bei Pearse (64) und Engeler (32) jeweils 70%.

Der Häufigkeitsgipfel der Altersverteilung liegt in unserem Untersuchungsgut in der 7. Lebensdekade, während er sich in den klinischen Studien (27,32,82,93) meist in der 6. Dekade findet. Entsprechend errechnet sich das Durchschnittsalter für die hier untersuchten Frauen zu 59,0 Jahre. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt eine gute Übereinstimmung unserer Zahlen mit der Autopsiestudie von Julian (46) und neueren klinischen Arbeiten (14,80) (Tab.29).

Autor	Art d. Studie	n	Durchschnitts- Alter
Pearse (64)	klinisch	277	54,0
Aure (5)	—"	990	52,5
Engeler (32)	—"	568	55,0
Sievers (76)	—"	220	57,2
Sorbe (80)	—"	501	59,1
Breitenecker (14)	—"	122	59,5
Julian (46)	Autopsie	72	58,6
Eigene Serie	—"	158	59,0

Tab. 29: Durchschnittsalter. Literaturvergleich.

Wie zu erkennen liegt das Durchschnittsalter mancher klinischer Studien um einige Jahre niedriger als das unserer Serie. Hierfür sind in erster Linie neben der andersartigen Zusammensetzung der Kollektive die unterschiedlichen zeitlichen Bezugspunkte (Tod bzw. Zeitpunkt der Diagnosestellung oder des Therapiebeginns) verantwortlich.

Der in der Altersverteilung (Abb.1) zu beobachtende starke Abfall der Häufigkeit des Ovarialkarzinoms jenseits des 80. Lebensjahres spiegelt wahrscheinlich nur den Rückgang dieser Altersgruppe in der Gesamtpopulation wider und weniger eine Abnahme der Inzidenzrate des Ovarialkarzinoms (64,93). Möglicherweise führt auch das nachlassende Interesse an einer Sektion bei den sehr alten Patienten zu einem Rückgang der Sektionszahlen.

Auffallend ist in unserer Studie das unterschiedliche Durchschnittsalter bei den ovariectomierten und nicht ovariectomierten Patientinnen. Das niedrigere Alter in der voroperierten Gruppe findet wohl darin seine Erklärung, daß bei Diagnosestellung in jüngeren Jahren noch eher das operative Vorgehen gewählt wird, hingegen im höheren Alter anderen Therapiemethoden (Strahlen- und Chemotherapie) der Vorzug gegeben wird.

6.2. Stadienverteilung

In unserem Untersuchungskollektiv war die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen bereits in den weit fortgeschrittenen Stadien III und IV: bei 95% aller Frauen hatte der Tumor zum Zeitpunkt der Sektion die Grenzen des kleinen Beckens überschritten, bei 67% fanden sich bereits Metastasen außerhalb des Bauchraums.

Ein Vergleich mit der Literatur zeigt deutliche Unterschiede in der Verteilung der Tumorstadien zwischen den einzelnen Patientenkollektiven. Diese Unterschiede betreffen die klinischen Arbeiten untereinander, aber auch Autopsie- und klinische Studien (Tab.30).

Die Zahlen unserer Serie weisen eine gute Übereinstimmung mit den von Julian (46) veröffentlichten Daten auf.

Die Hauptursache für die unterschiedliche Stadienverteilung zwischen Autopsie- und klinischen Serien liegt sicher in der Tatsache, daß eine Sektionsstudie vorwiegend Endstadien des Tumorwachstums erfaßt. Frühe Stadien, die meist nicht unmittelbar zum Tode führen, werden nur dann beobachtet, wenn der Patient vorzeitig an einer interkurrenten Erkrankung stirbt.

Eine weitere Ursache ist in der Schwierigkeit der exakten klinischen Erfassung der Tumorausbreitung zu sehen. So können im Rahmen einer Obduktion bisher unerkannte Metastasen in diagnostisch schwer zugänglichen Körperregionen (Retroperitoneal- und Subdiaphragmalraum) entdeckt werden.

Wir fanden in unserem Untersuchungsgut mehrere Fälle, bei denen aufgrund eines singulären Lymphknotenbefalls im Thoraxraum oder einer einzelnen kleinen intraparenchymalen Lebermetastase die Einordnung in Stadium IV vorgenommen werden mußte. Diese Befunde wären möglicherweise einer

Autor	Art der Studie	n	I	II	III	IV
Heidenreich (42)	klinisch	552	39,8	11,4	46,2	2,4
Malkasian (54)	"-	730	37	13	42	8
Dietel (27)	"-	324	9,3	15,4	46,9	28,4
Breitenecker (14)	"-	122	27,9	23,0	39,3	9,8
Averette (6)	"-	311	12,5	7,8	53,1	15,8
Stein (82)	"-	358	21,8	24,9	39,9	13,4
Julian (46)	Autopsie	72	4,2	4,2	33,3	58,3
Eigene Serie	"-	158	-	5,7	27,2	67,1

Tab. 30: Verteilung der FIGO - Stadien. Literaturvergleich. (Angaben in Prozent)

klinischen Untersuchung entgangen, was zu einer Fehlklassifikation in ein früheres Tumorstadium geführt hätte.

Ein auffälliges Ergebnis erbringt die Korrelation zwischen FIGO - Stadium und Alter: Die Patientinnen im Stadium IV waren im Durchschnitt deutlich jünger (55,7 Jahre) als die Patientinnen im Stadium II (67,9 Jahre) (Tab.5). So fanden wir das frühe Tumorstadium II ausschließlich bei Frauen über 50 Jahren, dagegen waren Tumoren im Stadium IV über alle Altersgruppen verteilt. Bei den unter 30jährigen hatte das Karzinom in allen Fällen bereits Fernmetastasen gesetzt, während sich der Anteil dieses Tumorstadiums bei den Frauen über 70 Jahren auf 63% reduzierte (Tab.6). Dies ist sicher darin begründet, daß jüngere Patienten fast immer das Endstadium ihres Tumorleidens erleben, während ältere Menschen zunehmend unabhängig vom Tumorstadium an interkurrenten Erkrankungen sterben (86).

Erwartungsgemäß konnten klinische Studien (14,42) keine Beziehung zwischen Alter und Tumorstadium feststellen. Im Gegensatz dazu beobachteten Day (21) und Artner (3) vermehrt fortgeschrittene Stadien in den höheren Altersgruppen.

6.3. Histologie

Unser Untersuchungskollektiv setzt sich zu einem ganz überwiegenden Prozentsatz aus epithelialen Karzinomen (96,1%) zusammen, während die Gruppe der Keimstrang-Stromatumoren nur mit 4 Granulosazelltumoren (2,6%) und die Gruppe der Keimzelltumoren mit 2 endodermalen Sinustumoren vertreten sind. Vergleichszahlen in der Literatur zeigen ebenfalls ein deutliches Überwiegen der epithelialen Malignome, jedoch liegen die Prozentwerte für die nicht-epithelialen Tumoren deutlich höher: Santesson und Kottmeier (73) finden in ihrer Serie 8% Keimstrang-Stromatumoren und 6% Keimzelltumoren. Die entsprechenden Zahlen von Musumeci (60) betragen 7,7% bzw. 7,9%.

Eine auffällige Diskrepanz in der internationalen Literatur betrifft die Verteilung der einzelnen epithelialen Subtypen (Tab.31).

Besonders hoch sind dabei die Schwankungen der Zahlenangaben für die Gruppe der muzinösen (8 bis 21%) und der endometroiden Karzinome (5 bis 25%).

Die Prozentwerte unserer Serie stehen in guter Übereinstimmung mit der Autopsiestudie von Bergman (12) sowie der neueren klinischen Arbeit von Breiteneker (14), jedoch in deutlichem Kontrast zu einigen älteren Veröffentlichungen (5,22,59).

Für diese Unterschiede muß man unter Berücksichtigung allgemein epidemiologischer Fakten vor allem histopathologisch-diagnostische Gründe verantwortlich machen (71).

Eine Schwierigkeit besteht darin, daß oft mehr als ein histologischer Typ innerhalb eines einzelnen Tumors gefunden wird. Auch können Metastasen eine andere histologische Differenzierung aufweisen als der Primärtumor (39).

Schließlich kann es problematisch sein zwischen den einzelnen epithelialen Subtypen zu unterscheiden, sobald

Autor	Art d. Studie	n	serös	muzinös	endometroid	Klarzell	undiff.
Aure (5)	klinisch	829	34,1	14,8	24,7	7,6	18,7
Decker (22)	"-	741	67,4	21,1	4,9	-	6,4
Musumeci (59)	"-	289	48,7	13,8	16,6	2,8	9,7
Sorbe (80)	"-	501	53,3	17,0	14,2	4,0	5,8
Breitenecker (14)	"-	122	69,7	12,3	4,9	4,1	9,0
Bergman (12)	Autopsie	86	61,5	7,7	25,6	-	5,1
Eigene Serie	"-	158	63,3	10,0	16,7	0,7	9,3

Tab. 31: Verteilung der histologischen Subtypen epithelialer Karzinome. Literaturvergleich.
(Angaben in Prozent)

diese schlecht differenziert sind (14,39). Dies führt dazu, daß wenig differenzierte Tumoren oft der Gruppe der serösen und undifferenzierten Karzinome zugerechnet werden, während in die Gruppe der muzinösen und endometroiden Karzinome nur höher differenzierte Malignome Eingang finden, was die besonders starken Schwankungen in der Häufigkeit dieser histologischen Typen erklären könnte (14).

Soweit möglich bemühten wir uns in der vorliegenden Studie auch weniger differenzierte Tumoren einem spezifischen Subtyp zuzuordnen und werteten als undifferenziert nur jene Karzinome, die vorwiegend anaplastisch-solide Anteile aufwiesen.

In Übereinstimmung mit Julian (46) und Engeler (32) ergeben sich in unserem Untersuchungsgut nur geringfügige Unterschiede in der Altersverteilung der einzelnen epithelialen Tumoren. Lediglich die undifferenzierten Karzinome zeigen davon abweichend ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur für diesen Typ häufig ein höheres durchschnittliches Alter angegeben (9,12,14).

Bei den Keimstrang-Stromatumoren errechnet sich in unserer Serie das Durchschnittsalter zu 58,3 Jahren, bei den Keimzelltumoren zu 27,0 Jahren. Vergleichsdaten in der Literatur liegen für letztere bei 21 Jahren (60), für Granulosa-zelltumoren bei ungefähr 53 Jahren (36,83).

Bei der Untersuchung der Stadienverteilung der einzelnen epithelialen Tumoren stehen unsere Ergebnisse zum Teil in deutlichem Kontrast zu anderen Arbeiten. Finden sich muzinöse Karzinome sonst vorwiegend in frühen Stadien (I und II) - die Angaben schwanken zwischen 60 und 67% (14,77, 82) - so weisen sie in unserer Studie zwar den relativ größten Prozentsatz aller histologischen Typen an Stadium II auf, aber gleichzeitig auch den höchsten Anteil an

Stadium IV: sie hatten zu 73% Metastasen außerhalb des Bauchraums gesetzt.

Hingegen ergibt sich bei den endometroiden und undifferenzierten Karzinomen eine weitgehende Übereinstimmung mit der Literatur. Während in unserem Patientenkollektiv alle undifferenzierten Karzinome die Grenzen des kleinen Beckens überschritten hatten, liegen die Vergleichszahlen für die Stadien III und IV in klinischen Arbeiten zwischen 72 und 80% (9,14,82). Die endometroiden Karzinome zeigten in unserer Untersuchung die geringste Tendenz zur Fernmetastasierung, was die allgemein günstigere Einschätzung dieses Tumortyps bestätigt (71).

6.4. Graduierung

Der histologische Differenzierungsgrad wird heute neben der Stadieneinteilung und der histologischen Typisierung zunehmend zur Charakterisierung eines Tumors herangezogen. Sein Wert als prognostischer Faktor hat sich in zahlreichen Studien erwiesen (21,22,53,61).

Das in unserer Arbeit verwendete System zur Beurteilung der Gewebsreife eines Tumors dient auch zahlreichen anderen Studien als Grundlage (14,21,49,61). Die Einteilung der Malignitätsgrade richtet sich dabei nach dem Verhältnis undifferenziert-solider zu drüsig-papillären Gewebsebenen.

Beim Vergleich verschiedener wissenschaftlicher Arbeiten, die nach den gleichen Kriterien graduieren, finden sich erhebliche Abweichungen in den Angaben über die Häufigkeit der drei Malignitätsgrade (Tab.32).

Autor	Art d. Studie	n	G 1	G 2	G 3
Kent (49)	klinisch	326	26 %	40 %	31 %
Day (21) °	—"	250	2	37	61
Ozols (61) °	—"	65	25	23	52
Breitenecker (14)	—"	122	44	35	21
Eigene Serie	Autopsie	158	8	33	59

Tab. 32: Verteilung der histologischen Differenzierungsgrade.
Literaturvergleich.

° nur FIGO - Stadien III und IV

Diese Unterschiede lassen sich zum Teil dadurch erklären, daß in manchen Arbeiten die Zuordnung nach dem Grad des vorherrschenden Tumorareals, in anderen Studien - so auch in der vorliegenden - entsprechend den Arealen mit der niedrigsten Gewebsreife vorgenommen wurde (77).

Ein weiterer Grund für die zu beobachtenden Schwankungen liegt sicher in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Kollektive.

Die gute Übereinstimmung unserer Zahlen mit denen von Ozols (61) und Day (21) mag darauf zurückzuführen sein, daß sie ihre Auswertung auf Tumoren des Stadiums III und IV beschränken, die auch in unserer Untersuchung 94% der Fälle stellen: In allen drei Arbeiten findet sich ein deutliches Überwiegen des höchsten Malignitätsgrades, während hochdifferenzierte Tumoren vor allem bei Day (21) und unserer Arbeit sehr selten sind.

Dies ist ein weiterer Hinweis auf den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen Ausbreitungsstadium und histologischem Differenzierungsgrad. Zahlreiche Autoren (21,77,80,82) konnten in ihren Serien nachweisen, daß die wenig differenzierten Karzinome sich vorwiegend im Stadium III und IV, die hochdifferenzierten Tumoren hingegen sich eher in niedrigen Stadien befinden.

Auch in unserem Patientenkollektiv läßt sich diese Zuordnung bestätigen: waren von den hochdifferenzierten Tumoren noch über die Hälfte auf den Bauchraum beschränkt, ließ sich dies bei den mäßig differenzierten nur noch in 37,4% und bei den wenig differenzierten Karzinomen lediglich in 28,1% beobachten (Abb.8).

Der Vergleich der Altersverteilung in den verschiedenen Gradinggruppen zeigt für die hochdifferenzierten Tumoren ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter als für die G 2- und G 3- Tumoren (Tab.9). Sorbe (80) und Day (21) finden bei ihren Patienten die gleiche Beziehung zwischen

Alter und histologischem Differenzierungsgrad, dagegen kann Breiteneker (14) keine signifikante Korrelation nachweisen.

Die Bestimmung der Gewebsreife bei den verschiedenen epithelialen Tumoren zeigt, daß die muzinösen Karzinome häufiger hoch- und mäßig differenziert sind als die anderen histologischen Subtypen: so gehören 80% der muzinösen Tumoren in die Gruppen G 1 und G 2 gegenüber nur 30 bis 40% der serösen und endometroiden Karzinome. Diese Beobachtung deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen höheren Gewebsreife muzinöser Tumoren (9,14,49,77).

Bei den übrigen epithelialen Subtypen können wir wie Sigurdsson (77) ein Überwiegen des niedrigsten histologischen Differenzierungsgrades feststellen.

6.5. Lokale Tumorausbreitung

6.5.1. Tumorklassifikation

Der Tumorklassifikation wird in der Literatur überraschend wenig Beachtung geschenkt. In der TNM - und FIGO - Klassifikation findet sie lediglich im Stadium I der Tumorausbreitung Berücksichtigung.

Entsprechend selten sind Arbeiten, die auch für fortgeschrittene Tumorstadien Angaben über die Lokalisation des Primärtumors enthalten (12,64,93).

Die Mehrzahl der Autoren geht davon aus, daß die Ovarialkarzinome sich primär in einem Eierstock entwickeln und erst sekundär auf das andere Ovar übergreifen (12,93). Wie diese Ausbreitung zustande kommt - ob durch transperitoneale Aussaat oder durch Streuung von Tumorzellen über die subserösen Lymphbahnen - ist nicht geklärt (12,37).

In unserer Studie fand sich in über der Hälfte aller Patientinnen ohne vorausgegangene Ovariectomie eine Infiltration beider Ovarien (57,2%). Rechnet man noch die Fälle hinzu, bei denen die Ovarien in einen Konglomerattumor miteinbezogen waren und sich nicht mehr abgrenzen ließen, so waren bei 74% der Frauen beide Ovarien von Tumorgewebe durchsetzt.

Bergman (12) beobachtet in seiner Autopsiestudie ebenfalls in 74% eine bilaterale Infiltration. Die Angaben bei klinischen Studien liegen erwartungsgemäß niedriger: Yaker (93) 40%, Pearse (64) 30,1%.

Bei Befall lediglich eines Ovars konnten wir - ebenso wie Yaker (93) - keinen Unterschied in der Häufigkeit zwischen rechtem und linkem Eierstock feststellen. Dagegen beschreibt Bergman (12) eine häufigere Infiltration des rechten, Pearse (64) des linken Ovars.

6.5.2. Kontinuierliche Tumorausbreitung

Wie bereits ausgeführt (Kap. 5.5.2.) ist es in Spätstadien des Tumorwachstums nicht mehr möglich, die kontinuierliche Tumorausbreitung von der diskontinuierlichen Streuung via Peritonealflüssigkeit zu unterscheiden. Deshalb werteten wir jeglichen Organbefall im kleinen Becken als lokale Tumorausbreitung, die sich in 77% aller Patientinnen nachweisen ließ. Demgegenüber weist Janovski (45) diesem Ausbreitungsmechanismus eine sehr viel geringere Bedeutung zu (10%).

Am häufigsten beobachteten wir eine lokale Infiltration des Kolon (46,2%) und der Ureteren (32,9%). Wesentlich seltener war ein Befall des Uterus (21,8%), der Harnblase (10,1%) und der Vagina (8,9%).

Tab. 33 zeigt eine Literaturübersicht des Organbefalls im kleinen Becken, soweit Vergleichsdaten verfügbar sind.

Die größte Diskrepanz betrifft den Befall der Ureteren, wo Pearse (64) und Abrams (1) erheblich geringere Zahlen angeben. Dies läßt sich vermutlich dadurch erklären, daß wir den Prozentsatz der direkten Ureterinfiltration im kleinen Becken anführen, während in den anderen beiden Arbeiten lediglich hämatogene Schleimhautmetastasen berücksichtigt sein dürften.

Autor	Art der Studie	n	Uterus	Vagina	Harnblase	Ureter
Bernstein (13)	klinisch	190	34,7	-	4,7	-
Pearse (64)	" -	182	8,8	7,1	2,7	3,8
Abrams (1)	Autopsie	64	36	8	8	3
Bergman (12)	" -	86	18,6	12,8	-	-
Eigene Serie	" -	158	21,8	8,9	10,1	32,9

Tab. 33: Organbefall im kleinen Becken. Literaturvergleich. (Angaben in Prozent)

6.6. Metastasierungswege

6.6.1. Metastasierung in die serösen Häute

Die transperitoneale Aussaat wird heute in der Literatur allgemein als Hauptmetastasierungsweg des Ovarialkarzinoms anerkannt (1,6,32,37,41,59). Die Streuung von Tumorzellen in den Bauchraum ist bereits in sehr frühen Stadien nachzuweisen: So konnte Piver (66) bei Patientinnen, deren Tumoren sich noch im Stadium Ia befanden (ein Ovar, Kapsel intakt), in 30,6% eine positive peritoneale Spülzytologie gewinnen. Ein ähnliches Ergebnis (36%) berichtet auch Keetel (48).

Wir beobachteten in unserem Untersuchungsgut eine Metastasierung in das Peritoneum in 96% aller Fälle. Dieser hohe Prozentsatz stimmt gut mit den Veröffentlichungen von Abrams (1), Bergman (12) und Julian (46) überein, die die Häufigkeit der Peritonealkarzinose in ihren Kollektiven mit 96%, 88% bzw. 89% angeben (Tab.34).

Ausgehend von der Peritonealkarzinose kann es zur Infiltration intra- und retroperitonealer Organe kommen.

Diese betraf in den von uns ausgewerteten Fällen vor allem das Zwerchfell (46,2%), den Dünn- und Dickdarm (50,6%), das Omentum (31,9%) und die Serosa der Leberoberfläche (25,9%). Auch Julian (46) und Abrams (1) weisen auf den häufigen Befall intraabdomineller Organstrukturen im Rahmen der transperitonealen Tumoraussaat hin.

Für die Infiltration parenchymatöser Organe (Leber, Milz, Pankreas, Nebennieren, Nieren) ist dabei ein Vergleich unserer Zahlen mit den Daten anderer Autopsiestudien kaum möglich, da die meisten Autoren keine Unterscheidung zwischen hämatogener und seröser Metastasierung treffen.

Eine Zusammenstellung der Literaturangaben gibt Tab. 34.

Autor	n	Peritoneum	Diaphragma	Darm	Omentum	Pleura	Perikard
Bernstein (13)	190	55,8	-	52	24,7	-	-
Abrams (1)	64	96	56	55	-	33	19
Bergman (12)	86	87,2	-	-	70,9	37,2	-
Julian (46)	72	89	-	89	-	-	-
Eigene Serie	158	96,2	46,2	50,6	31,1	29,7	6,3

Tab. 34: Seröse Metastasierung. Literaturvergleich bei Autopsiestudien. (Angaben in Prozent)

Eine besondere Betrachtung verdient die in unserer Serie häufige Infiltration des Zwerchfells (46,2%), die in drei Fällen sogar die einzige Organmanifestation einer Peritonealkarzinose darstellte.

Abrams (1) beobachtete in seinem Untersuchungsgut sogar in 56% eine Diaphragmakarzinose. Auch in klinischen Arbeiten (16,37) wird auf die Bedeutung des Zwerchfells als Metastasenlokalisation hingewiesen, vor allem seit durch laparoskopische Untersuchungen (8,37) gezeigt werden konnte, daß das Zwerchfell bereits in frühen Tumorstadien (FIGO - Stadium I und II) in ca. 25% der Fälle infiltriert sein kann.

Der häufige und frühe Befall des Zwerchfells im Rahmen der Peritonealkarzinose läßt sich durch dessen Bedeutung als Hauptdrainageort des Bauchraums erklären (33,68,94). So konnte in zahlreichen experimentellen Studien unter Verwendung verschiedenartiger Tracer - Substanzen nachgewiesen werden, daß etwa 80% der Lymphe der Peritonealhöhle über die Lymphkapillaren des Diaphragma aufgenommen und über mediastinale Bahnen abtransportiert wird (2,33,78,94).

Normalerweise erfolgt die Resorption in die Lymphkapillaren des Zwerchfells sehr schnell. Feldman und Knapp (33) beobachteten bei Mäusen nach intraperitonealer Injektion von ⁵¹Cr-markierten Erythrozyten eine Resorption von 60 bis 70% innerhalb von 4 bis 5 Stunden. Sie zeigten auch, daß die Obstruktion dieser Lymphwege eng mit der Entstehung eines karzinomatösen Aszites verbunden ist: nach Einbringen von Zellen eines Ovarialkarzinoms in die Peritonealhöhle sank die Resorptionsrate der Erythrozyten innerhalb von 24 Stunden signifikant und in wenigen Tagen kam es zur Aszitesbildung.

Coates (17) konnte mit Hilfe lymphoszintigraphischer Untersuchungen ähnliche Ergebnisse beim Menschen aufzeigen. Von 23 Patientinnen, bei denen sich ein Aszites aufgrund

eines Ovarialkarzinoms fand, zeigten 21 eine komplette Obstruktion der Lymphwege des Zwerchfells.

Neben dieser Störung der Lymphdrainage wird als zweiter, weniger bedeutender pathogenetischer Mechanismus der Aszitesentstehung eine gesteigerte Sekretionsrate diskutiert (33).

Wir konnten in unserer Studie bei 89 der 158 Patientinnen einen Aszites feststellen (56,3%). In allen Fällen wurde gleichzeitig eine Peritonealkarzinose und in 58,4% ein Diaphragmabefall gefunden. Dieser relativ niedrige Prozentsatz der Zwerchfellbeteiligung mag dadurch bedingt sein, daß im Rahmen der nicht zielgerichteten Sektionen bei Vorliegen einer massiven Peritonealkarzinose die Infiltration des Diaphragma in den Protokollen nicht gesondert aufgeführt wurde.

Umgekehrt beobachteten wir beim Nachweis einer Zwerchfellkarzinose in 71,3% gleichzeitig einen Aszites. Ein ähnliches Ergebnis berichtet Bagley (7), der bei 11 Tumoren mit Befall des Diaphragma in 63,6% einen Aszites fand.

In anderen Autopsiestudien (12,13,46) schwanken die Prozentwerte für das Auftreten eines Aszites zwischen 54 und 68%; eine Beziehung zu einer Zwerchfellkarzinose wird nicht beschrieben.

Das Zwerchfell stellt bei der weiteren Tumorausbreitung das wesentliche Bindeglied zu Pleura und Perikard dar (41). Aufgrund der engen Verknüpfungen zwischen Peritoneal- und Diaphragmakarzinose einerseits und Diaphragmabefall und Pleura- bzw. Perikardkarzinose andererseits, faßten wir diesen Weg der Tumorausbreitung als seröse Aussaat zusammen.

Eine Pleurakarzinose fand sich in unserem Untersuchungsgut bei 29,7% aller Patientinnen. In 74,5% war dabei gleich-

zeitig eine Diaphragmakarzinose nachweisbar. Unser Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit dem von Abrams (1), der in seiner Serie in 33% eine Beteiligung der Pleura beobachtete. Bergman (12) untersuchte linke und rechte Pleura getrennt und beschrieb in 29% bzw. 37% eine karzinomatöse Infiltration.

Das Perikard ist demgegenüber sehr viel seltener befallen: In unserer Studie wiesen 6,3%, bei Abrams (1) 19% der Patientinnen eine Perikardkarzinose auf. Möglicherweise ist die geringere Beteiligung des Herzbeutels bedingt durch seinen dicken fibrösen Wandaufbau und durch seine Lage auf dem rein bindegewebigen Centrum tendineum des Zwerchfells.

Unabhängig von Alter, Histologie und histologischem Differenzierungsgrad stellt die seröse Aussaat den bedeutsamsten Weg der Tumorausbreitung dar. Unsere Beobachtung stimmt mit denen anderer Autopsiestudien überein (1,12,46).

Die Aufschlüsselung nach den epithelialen Subtypen zeigt, daß muzinöse und endometroide Tumoren häufiger in die serösen Häute streuten als die undifferenzierten Karzinome (Abb.10/Abb.19). Bei den muzinösen Tumoren überraschte zudem der hohe Prozentsatz an Pleura- und Perikardkarzinosen (46,7% bzw. 38,5%). Vergleichende Angaben fehlen in der Literatur weitgehend. Bergman (12) konnte in seiner Serie keine Abhängigkeit zwischen seröser Metastasierung und histologischem Typ feststellen.

Die Korrelation von seröser Aussaat und histologischem Differenzierungsgrad ließ erwartungsgemäß eine geringere Neigung hochdifferenzierter Tumoren zur serösen Streuung erkennen: Mit zunehmender Entdifferenzierung stieg die Häufigkeit der Peritonealkarzinose.

Der relativ große Prozentsatz von mäßig differenzierten Tumoren mit Befall der Pleura findet möglicherweise seine Erklärung darin, daß in unserem Untersuchungsgut 67% der muzinösen Karzinome in diese Gruppe einzuordnen sind (Abb.7).

6.6.2. Lymphogene Metastasierung

Beim Ovarialkarzinom hat neben der peritonealen Aussaat mit häufigem Diaphragmabefall insbesondere die frühe Metastasierung in die regionalen retroperitonealen Lymphknoten in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit erfahren (50,63,66,67). Verschiedene klinische Studien (23,50,57, 59,66) konnten bereits im Stadium I des Tumorwachstums in durchschnittlich 14% der Fälle retroperitoneale Lymphknotenmetastasen aufzeigen. Dieser klinisch oft nicht vermutete Lymphknotenbefall wird als ein möglicher Grund für die schlechten Therapieergebnisse auch der Frühstadien des Ovarialkarzinoms angesehen (7,23).

Die FIGO - und TNM - Klassifikation tragen der Bedeutung der lymphogenen Metastasierung Rechnung, indem der Nachweis befallener retroperitonealer Knoten unabhängig von der lokalen Ausbreitung des Tumors die Einstufung in das Stadium III bedingt (35,85).

In unserem Untersuchungsgut fanden sich bei 115 Patientinnen (72,8%) Lymphknotenmetastasen. Dieses Ergebnis steht in weitgehender Übereinstimmung mit anderen Autopsiestudien: Bergman (12) 87,2%; Julian (46) 75%. In klinischen Arbeiten dagegen wird der Lymphknotenbefall nur mit durchschnittlich 30% angegeben (4,28,37,59,63), wobei eine Zunahme von 14% im Stadium I auf 62% im Stadium IV verzeichnet wird (37).

Ganz überwiegend beobachteten wir - unabhängig vom histologischen Typ und Grad - eine Metastasierung in die regionalen Lymphknoten (89,6%), seltener in die abdominalen (54,8%) und thorakalen (40,0%) Knoten.

Auch andere Autoren berichten ähnliche Ergebnisse (1,12). Lediglich Julian (46) fand in seinem Patientenkollektiv einen nahezu gleichhäufigen Befall der mesenterialen und

retroperitonealen Lymphknoten; er führt dies auf die in Spätstadien immer ausgedehnte Peritonealkarzinose mit sekundärer Infiltration der Lymphplexus zurück. Trotz einer vergleichbar hohen Beteiligung des Peritoneums konnten wir dies in unserer Serie nicht nachvollziehen.

In allen Arbeiten (1,12,40) wird ein beachtlicher Prozentsatz mediastinaler Lymphknotenmetastasen beschrieben, was die Bedeutung dieser Knoten für die Lymphdrainage von Peritoneal- und Pleurahöhle unterstreicht.

Bei einer Aufschlüsselung der regionalen Lymphknotenstationen zeigten sich in unserem Untersuchungskollektiv die paraaortalen Lymphknoten viel häufiger befallen (60,1%) als die iliacaalen (34,2%) und die inguinalen (15,2%) Knoten. Dieses Ergebnis bestätigt den in der Literatur beschriebenen Hauptabflußweg der Lymphe des Ovars in die Lymphknoten um Aorta und V. cava (16,37,50). Auch Julian (46) findet in seiner Serie häufiger Metastasen in den retroperitonealen als in den pelvinen Lymphknoten. Bei Bergman (12) dagegen sind beide Etagen zu annähernd gleichem Prozentsatz infiltriert. Beide Arbeiten bestätigen jedoch die sehr viel seltenere Metastasierung entlang des Ligamentum rotundum in die inguinalen Lymphknoten, was die geringe Bedeutung dieses Weges für den Lymphabfluß unterstreicht.

Tab. 35 stellt die Verteilung der Lymphknotenmetastasen in verschiedenen Autopsiestudien zusammen.

Im Gegensatz zu diesen Autopsieergebnissen stehen zahlreiche lymphographische Arbeiten aus den letzten Jahren (4, 28,59,63), die bei epithelialen Karzinomen häufiger einen Befall der pelvinen als der paraaortalen Knoten nachweisen konnten.

Autor	n	paraaortal	iliacal	abdomin.	mediast.	supraclav.	axillär	cervical	inguinal
Abrams (1)	64		64		34	-	3	3	3
Bergman (12)	86	77,9	80,2	-	50,0	25,6	26,7	-	39,5
Julian (46)	72	58,3	19,4	66,6	25,0			16,7	
Eigene Serie	158	60,1	34,2	39,9	29,1	4,4	3,2	2,5	15,2

Tab. 35: Lymphogene Metastasen. Literaturvergleich bei Autopsiestudien. (Angaben in Prozent)

Musumeci (59,60) untersuchte mit Hilfe der bipedalen Lymphographie die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung getrennt für epitheliale und nicht-epitheliale Ovarialtumoren, wobei sich zwischen den beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede feststellen ließen. Innerhalb der Gruppe der nicht-epithelialen Tumoren fand er jedoch bei den Keimzelltumoren eine lymphogene Streuung in 37% gegenüber 21% bei den Keimstrang-Stromatumoren (60).

Auch wir konnten in unserem Untersuchungsgut bei den endodermalen Sinustumoren häufiger einen Lymphknotenbefall (100%) als bei den Granulosazelltumoren (50%) beobachten. Unsere Fallzahlen sind aber zu klein um eine statistisch sinnvolle Aussage zuzulassen.

Eine Untersuchung der lymphogenen Metastasierung bei den verschiedenen Subtypen epithelialer Karzinome zeigt eine geringere Tendenz der muzinösen Tumoren zu diesem Ausbreitungsweg: sie weisen nur in 60% lymphogene Metastasen auf gegenüber ca. 70% der serösen, endometroiden und undifferenzierten Karzinome.

Auch Musumeci (59) und Julian (46) finden einen selteneren Lymphknotenbefall durch muzinöse Tumoren, beschreiben aber gleichzeitig einen besonders hohen Prozentsatz lymphogener Metastasen bei undifferenzierten Karzinomen. Letztere Beobachtung können wir in unserer Serie nicht bestätigen.

Auffällig war das Verhalten der muzinösen Karzinome auch hinsichtlich des Befalls der verschiedenen Lymphknoteneta-gen: sie metastasierten sehr viel häufiger in die thorakalen als in die abdominellen Knoten (Abb.13). Dies findet wahrscheinlich seine Erklärung in der Neigung dieser Tumoren zur Aussaat in Pleura und Perikard (Abb.10).

Die Häufigkeit thorakaler Lymphknotenmetastasen bei den undifferenzierten Karzinomen steht dagegen möglicherweise im Zusammenhang mit der bevorzugten hämatogenen Streuung

dieses Tumortyps in die Lunge (Abb.15).

Bei der Betrachtung des Lymphknotenbefalls in Abhängigkeit von der histologischen Gewebsreife fällt der geringere Prozentsatz lymphogener Metastasierung in der Gruppe der G 2- Tumoren auf, während hoch- und wenig differenzierte Tumoren annähernd gleich häufig lymphogen streuten (Abb.20). Vergleichbare Angaben in der Literatur fehlen.

Der relativ hohe Prozentsatz mäßig differenzierter Tumoren mit thorakalen Lymphknotenmetastasen (Abb.14) läßt sich vermutlich auf den großen Anteil muzinöser Karzinome in dieser Gruppe zurückführen (Abb.7).

Auffallend ist der Zusammenhang zwischen lymphogener Metastasierung und Alter: mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls kontinuierlich ab (Abb.18). Ein Grund dafür mag sein, daß wir bei den älteren Patientinnen vermehrt frühere Tumorstadien fanden, wobei in verschiedenen klinischen Studien (37,59,63) nachgewiesen werden konnte, daß die lymphogene Streuung mit dem Ausbreitungsstadium korreliert ist.

Zum anderen ist vorstellbar, daß Tumoren im höheren Lebensalter weniger aggressiv wachsen und damit auch seltener zur lymphogenen Metastasierung neigen (65).

6.6.3. Hämatogene Metastasierung

Eine bösartige Geschwulst streut täglich mehrere Millionen Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße, wovon höchstens ein Prozent in den Kapillaren haften bleibt (34,88). Die Metastasenbildung ist daher ein eher seltener, von vielen Faktoren abhängiger Prozeß, was Weiss (88,91) mit dem Begriff "metastatic inefficiency" bezeichnet.

Tumorzellen, die über den Blutweg verschleppt werden, metastasieren jedoch nicht - wie es bei oberflächlicher Betrachtung scheinen mag - gleichsam wahllos in den ganzen Körper, sondern nach bestimmten Grundsätzen, von denen die Lokalisation des Primärtumors der wichtigste ist.

Bereits Walther (87) geht 1948 von der Auffassung aus, daß die hämatogene Streuung den Gesetzen der normalen Blutzirkulation folgt. Er prägt den Begriff "Blutfilter" oder "ZwangsfILTER" für die Kapillarnetze von Leber und Lunge, die zwangsläufig vom gesamten Venenblut passiert werden und somit Auffangstationen für Tumorzellemboli darstellen. Je nach Sitz des Primärtumors unterscheidet Walther vier Metastasierungstypen: den Lungentyp mit ausschließlich arterieller Streuung ohne ZwangsfILTER, den Leber- und den Hohlvenentyp mit der Lunge als ZwangsfILTER sowie den Pfortadertyp mit der Leber als primärem und der Lunge als sekundärem Filter. Daneben besteht der Zisternentyp, bei dem die Tumorzellen auf dem Lymphweg via Cisterna chyli - Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen.

Dieses Metastasierungsschema wurde von Eder (30) leicht modifiziert und vor allem um den vertebralen Typ erweitert, der über das umfangreiche paravertebrale Venensystem zu primären Skelettmastasen führt.

Als weiterer Faktor, der über das Verteilungsmuster hämatogener Mastasen entscheidet, wird oft die Größe der

Organdurchblutung angegeben. Allein die Tatsache, daß Organe, die mit großen Mengen von Tumorzellen überschwemmt werden (Herz, Niere, Milz) selten als Ort einer Metastasierung beobachtet werden, verweist auf die Existenz weiterer Einflußgrößen.

Bereits 1889 begründete Paget (62) die sogenannte "seed and soil"- Theorie, die die ungleiche Metastasenverteilung mit unterschiedlichen Wachstumsbedingungen für Tumorzellen in den verschiedenen Organen erklärt.

Oft aber entscheidet - wie del Regato (25) betont - allein die Art des Tumors, unabhängig von seiner Lokalisation und der Zugänglichkeit zu den Ausbreitungswegen, über Metastasierungsform und Verteilung der Metastasen.

Beim Ovarialkarzinom wird in der Literatur immer wieder auf seine im Vergleich zu anderen Tumoren geringere Tendenz zur hämatogenen Metastasierung hingewiesen (1,12,41, 46).

Auch wir beobachteten in unserem Untersuchungskollektiv nur in 44,3% hämatogene Metastasen, dagegen in 72,8% einen Befall von Lymphknoten und in 96,2% eine seröse Aussaat. Dabei war bei allen Patientinnen, deren Tumoren bereits hämatogen gestreut hatten, gleichzeitig eine Peritonealkarzinose und in 87% auch eine lymphogene Metastasierung nachzuweisen. Demgegenüber zeigten Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen in nur 53% hämatogene Absiedelungen. Aus diesen Zahlen läßt sich - in Übereinstimmung mit anderen Autoren (12,55) - folgern, daß die hämatogene Metastasierung erst in Stadien an Bedeutung gewinnt, in denen der Tumor bereits auf serösem und lymphogenem Weg ausgedehnt gestreut hat.

Untersucht man den hämatogenen Organbefall im Einzelnen, so ist die Leber (31,0%) weitaus häufiger betroffen als

die Lunge (17,1%) und der Knochen (8,2%). Erst mit deutlichem Abstand folgen andere Organe (Nebenniere, Niere, Milz, ZNS); insgesamt fanden wir bei 14,6% unserer Patientinnen arterielle Metastasenlokalisationen (Tab.35).

Die Vergleichsdaten in der Literatur zeigen für die Metastasierung in die intra- und retroperitonealen Organe sowie die Lunge große Schwankungen. Diese lassen sich hauptsächlich auf die unterschiedliche Wertung des Serosabefalls zurückführen: Während Bergman (12) und Julian (46) beispielsweise auch jede Beteiligung der Leberkapsel unter den Begriff der Lebermetastasierung subsumierten, werteten wir lediglich intraparenchymatöse Tumorknoten als hämatogene Lebermetastasen, oberflächliche Serosametastasen dagegen wurden als "Organbefall ausgehend von einer Peritonealkarzinose" getrennt aufgeführt.

Trotz dieser Unterscheidung liegen die von Gilbert (40,41) angegebenen Prozentwerte für die hämatogene Metastasierung in Leber (10 bis 15%) und Lunge (10%) noch deutlich niedriger. Diese Differenz ist möglicherweise dadurch bedingt, daß Tumorzellen auch ausgehend von einer serösen Infiltration der Leberkapsel über Lymphwege in die Tiefe verschleppt werden und dort intraparenchymatöse Metastasen setzen können. Der gleiche Mechanismus ist wahrscheinlich auch für die Entwicklung von Lungenmetastasen via Pleurakarzinose von Bedeutung.

Entsprechend dem eingangs erwähnten Metastasierungsschema mit seiner festen Zuordnung von Sitz des Primärtumors und Metastasierungsweg, würde man beim Ovarialkarzinom, das von seiner anatomischen Lage her zum Hohlvenentyp zählt, eine überwiegende Metastasierung in die Lunge erwarten. Dagegen beobachteten wir - in Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren (1,46,64) einen häufigeren Befall der Leber.

Autor	n	Leber	Lunge	Knochen	Nebenn.	Niere	Milz	ZNS	Pankreas
Pearse (64) *	182	16,5	6,6	2,7	2,2	1,6	2,7	1,6	1,1
Abrams (1) °	64	52	34	9	17	5	27	-	16
Julian (46) °	72	71	44	4	21	14	47	-	24
Bergman (12) °	86	33,7	37,2	13,9	8,1	7,0	5,8	1,2	1,2
Eigene Serie °	158	31,0	17,1	8,2	4,4	1,9	1,9	1,3	0,6

Tab. 36: Hämatogene Metastasen. Literaturvergleich. (Angaben in Prozent)

* klinische Studie ° Autopsiestudien

Die Ursache für dieses abweichende Metastasierungsverhalten des Ovarialkarzinoms liegt wahrscheinlich in der frühen und häufigen Peritonealkarzinose, die sekundär - via Infiltration des mesenterialen Venennetzes (25) - zum Anschluß an das Pfortadersystem führt. Überdies wird eine lymphogene Streuung über pelvine und paraaortale Lymphknoten in die Leber angenommen (86).

Neben der Metastasierung in Leber und Lunge überrascht die Häufigkeit des Knochenbefalls (8,2%). Absiedelungen im Knochen fanden sich fast doppelt so oft wie in der Nebenniere als häufigster arterieller Metastasenlokalisation. Bergman (12) beschreibt in seiner Serie eine ossäre Metastasierung sogar in 13,9%. Während er jedoch in 83,3% eine gleichzeitige Lungenbeteiligung beobachten konnte, war dies in unserem Untersuchungsgut nur bei 23,1% nachzuweisen.

Auffallend war außerdem die Verteilung der Knochenmetastasen: in allen Fällen war die Wirbelsäule betroffen, meist sogar multilokal (69,2%). Lediglich bei drei Patientinnen fand sich eine Metastasierung gleichzeitig auch in andere Abschnitte des Skelettsystems.

Sowohl Häufigkeit als auch Verteilung der Knochenmetastasen lassen in erster Linie an eine Metastasierung über den paravertebralen Venenplexus denken. Dieses große klappenlose Gefäßbett, das die Wirbelsäule umgibt, reicht kranial von den venösen Sinus des Schädelinneren bis distal - über die Vasa vasorum - zum Knie und Ellenbogen (11). Es verläuft parallel zu den Lymphbahnen und zum portalen und kavalen Venensystem, mit denen es ausgiebig anastomosiert, und stellt somit einen Umgehungskreislauf des lymphogenen und hämatogenen Weges dar.

Sehr selten beobachteten wir eine Metastasierung in das Gehirn (1,3%). Dies steht in guter Übereinstimmung mit

anderen Veröffentlichungen: So fanden Pearse (64) in 1,6% und Bergman (12) in 1,3% der von ihnen untersuchten Frauen Gehirnmastasen. Mayer (55) berichtet über 6 Fälle mit ZNS - Beteiligung bei 576 Autopsien (1,0%).

Gilbert und Kagan (40,41) werten die Metastasierung in das Gehirn als einen Indikator für die generalisierte arterielle Streuung. Sie geben in ihrer Übersichtsarbeit die Häufigkeit des ZNS - Befalls mit unter einem Prozent an und folgern daraus, daß es beim Ovarialkarzinom fast keine arterielle Aussaat gibt.

Der von uns gefundene Prozentsatz von 14,6% für den Befall arterieller Metastasenlokalisationen scheint dieser Aussage zu widersprechen. Möglicherweise spielt jedoch auch hier, wie bereits bei der Metastasierung in Leber und Lunge angesprochen, die Verschleppung von Tumorzellen ausgehend von einer Peritonealkarzinose in die Tiefe eines Organs auf lymphogenem Weg (z.B. Nebenniere, Niere, Milz) eine nicht zu vernachlässigende Rolle (41). Die so entstandenen intraparenchymatösen Tumorknoten können von hämatogenen Absiedelungen nicht unterschieden werden und zu einer falsch hohen Rate arterieller Metastasierung führen.

In der Literatur wird von verschiedenen Autoren (26,29,77, 82) das muzinöse Karzinom als weniger maligne und deshalb als prognostisch günstiger eingestuft.

In unserem Untersuchungsgut beobachteten wir jedoch gerade bei den muzinösen Tumoren eine besonders häufige hämatogene Aussaat (53% gegenüber durchschnittlich 44% bei den anderen epithelialen Subtypen). Nur wenige Autoren (12,46) untersuchten das Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit vom histologischen Typ, beschreiben aber für ihre Kollektive keinen Zusammenhang zwischen beiden Parametern.

Auffallend war auch das Metastasierungsmuster der verschiedenen epithelialen Karzinome. Muzinöse Tumoren

metastasierten bevorzugt in Leber und Knochen, undifferenzierte Karzinome dagegen überwiegend in Lunge und Knochen (Abb.15). Vergleichbare Daten werden in der Literatur nicht angegeben.

Die Abhängigkeit der hämatogenen Metastasierung von der histologischen Gewebsreife eines Tumors (Abb.20) mag einer der Faktoren sein, welche die in der Literatur zahlreich dokumentierte Korrelation zwischen Prognose und Differenzierungsgrad (14,26,29,77,82) erklären. Vor allem hoch-, aber auch mäßig differenzierte Tumoren streuten seltener hämatogen als die wenig differenzierten Karzinome. Dies ließ sich insbesondere bei der Metastasierung in Leber und Lunge nachweisen; lediglich die Knochenmetastasierung scheint als "später" Weg der Tumorausbreitung (64) nicht mit dem Differenzierungsgrad korreliert zu sein.

6.7. Metastasierungssequenz

Unter Metastasierungssequenz ist der zeitliche Verlauf der Metastasierung, also der Generalisation eines Tumorleidens, zu verstehen. Diese Sequenz erfolgt meist schrittweise, wobei gewöhnlich zuerst ein großes Organfilter wie Leber oder Lunge von den Tumorzellen erreicht wird, je nach Lokalisation des Tumors. Nach den Vorstellungen von Bross und Viadana (86) erfolgt in diesen Filterorganen erst die Klonisierung der malignen Zellen, die letztendlich dann für die generalisierte Metastasierung verantwortlich sind. Diese Autoren haben in diesem Zusammenhang auch den Begriff der sogenannten Kaskaden-Theorie entwickelt. Gleiche Überlegungen hat bereits Walther (87) 1948 in seinem Buch über Krebsmetastasen angestellt.

Die Kenntnis einer solchen Metastasierungssequenz eines malignen Tumors kann bei der Auffindung von Metastasen im Rahmen der Krebsnachsorge von Wichtigkeit sein.

Zunächst scheint es zweifelhaft, aus Autopsiedaten, die in jedem Einzelfall einen stationären Zustand zeigen, auf den dynamischen Ablauf des Metastasierungsprozesses zu schließen, d.h. auf die zeitliche Sequenz. Aus der Vorstellung heraus jedoch, daß nicht alle Patienten das Stadium der vollständigen Tumorgeneralisation erreichen, sondern bereits früher an interkurrenten Erkrankungen sterben, kann in Anlehnung an die grundsätzlichen Ausführungen von Viadana, Bross und Pickren (86) versucht werden, durch Auswertung einer Vielzahl von Autopsiedaten den kaskadenartigen Ablauf der Metastasierung zu rekonstruieren. Verständlicherweise ist dies im Rahmen einer Retrospektivstudie niemals exakt möglich.

Wir gingen im Folgenden von der Überlegung aus, daß eine Metastasierung in mehrere Organe einem fortgeschrittenen Stadium der Tumorausbreitung entspricht, während es sich bei einer Metastasierung in nur ein Organ um ein Anfangsstadium handelt.

Deshalb teilten wir die 158 hier untersuchten Ovarialkarzinome auf in Fälle mit Metastasen in nur einem Organ ($n=40; 25,3\%$), in zwei Organen ($n=55; 34,8\%$), in drei Organen ($n=31; 19,6\%$) und in vier und mehr Organen ($n=32; 20,3\%$) (Tab.37/Abb.21).

Aus der Häufigkeit der einzelnen Metastasierungsorte im Rahmen der zunehmenden Generalisation läßt sich auf die mögliche Reihenfolge des Organbefalls rückschließen.

Bei den Fällen mit Metastasen in nur einem Organ handelt es sich neben lymphogenen Metastasen (15%) ganz überwiegend um eine Streuung in die serösen Häute (85%).

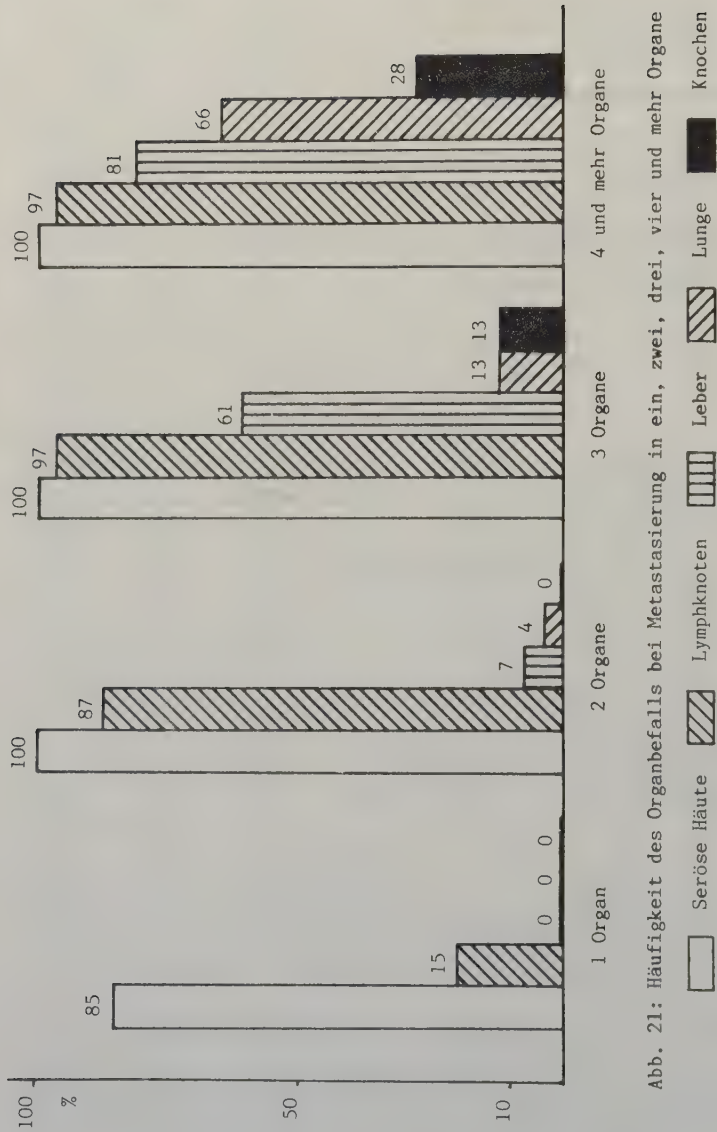
Da wir in unserem Untersuchungsgut keinen Fall einer Pleura- oder Perikardkarzinose ohne gleichzeitige Peritonealkarzinose beobachteten, stellen Pleura- und Perikardkarzinose unseres Erachtens nur weiter fortgeschrittene Stadien des Befalls eines funktionell eng zusammengehörigen Organsystems dar: sie werden daher unter dem Begriff der serösen Häute als eine Metastasenlokalisation zusammengefaßt.

Im "Zwei-Organ-Stadium" findet sich am häufigsten die Kombination von seröser Metastasierung und Lymphknotenbefall, sehr viel seltener sind neben den serösen Häuten die Leber, die Lunge oder die Niere infiltriert.

Mit weiterer Generalisation des Tumors, d.h. mit zunehmender Anzahl von Metastasenlokalisationen, kommt es zum steilen Anstieg der Beteiligung der Leber, in geringerem Umfang auch der Lunge.

	n	%
<u>1 Metastasenlokalisation</u>	40	25,3
Seröse Häute	34	85,0
Lymphknoten (Lk)	6	15,0
<u>2 Metastasenlokalisationen</u>	55	34,8
Seröse Häute / Lymphknoten	48	87,3
- / Leber	4	7,3
- / Lunge	2	3,6
- / Sonstige Organe	1	1,8
<u>3 Metastasenlokalisationen</u>	31	19,6
Seröse H. / Lk / Leber	18	58,1
- / - / Sonstige Organe	5	16,1
- / - / Knochen	4	12,9
- / - / Lunge	3	9,7
- / Leber / Lunge	1	3,2
<u>4 und mehr Metastasenlokalisationen</u>	32	20,3
Seröse H. / Lk / Leber / Lunge	15	46,8
- / - / - / Knochen	5	15,6
- / - / - / Sonst.Org.	5	15,6
- / - / Lunge / Sonst.Org.	4	12,5
- / - / - / Knochen	1	3,1
- / - / Knochen / Sonst.Org.	1	3,1
- / Leber / Lunge / Knochen	1	3,1

Tab. 37: Häufigkeit des Organbefalls bei Metastasierung in ein, zwei, drei, vier und mehr Organe



Eine Streuung in den Knochen läßt sich erstmals bei Metastasierung in drei verschiedene Organsysteme nachweisen. Ab diesem Stadium nimmt auch die Häufigkeit sonstiger arterieller Metastasenlokalisationen (z.B. Niere, Nebenniere, Milz, ZNS) zu.

Ausgehend von obigen Beobachtungen muß man folgern, daß der primäre Weg der Tumorausbreitung beim Ovarialkarzinom die transperitoneale Aussaat ist. Diesen Befund belegen zahlreiche klinische Studien, die mit Hilfe einer Peritoneallavage bereits im Stadium I (Tumor auf die Ovarien beschränkt) freie Tumorzellen im Bauchraum nachweisen konnten (18,48,58,66). Der Befall des Peritoneums kann über die Lymphbahnen des Zwerchfells zur direkten Infiltration von Pleura und Perikard führen.

Gleichzeitig läßt sich in unserem Untersuchungskollektiv - wenn auch sehr viel seltener - eine primäre Streuung in die regionalen Lymphknoten nachweisen. Die Bedeutung dieses Weges für die Tumorausbreitung schon in Anfangsstadien beweisen die Arbeiten von Kwasny (zit.in 37), Fuks (37) und Musumeci (59), die bei durchschnittlich 14% ihrer Patientinnen im Stadium I einen Befall retroperitonealer Lymphknoten aufzeigen konnten.

Ob die Metastasierung in die Lymphknoten abhängig oder unabhängig von der Peritonealkarzinose erfolgt, läßt sich nicht sicher entscheiden: Jedoch sprechen unsere Beobachtungen (85% Peritonealkarzinose gegenüber 15% Lymphknotenbefall im "Ein-Organ-Stadium") eher für eine Besiedelung der Lymphknoten ausgehend von einer serösen Metastasierung.

Im weiteren Ablauf der Tumorausbreitung kommt es in erster Linie zur Metastasierung in die Leber. Diese erfolgt vor allem über die Einschwemmung maligner Zellen in das por-

tale Venensystem ausgehend von der Peritonealkarzinose. Zum anderen muß es auch - wie Viadana, Bross und Pickren (86) postulieren - eine direkte Streuung vom Primärtumor via pelviner und paraaortaler Lymphknoten in die Leber geben. Nur so läßt sich die vergleichsweise seltene Metastasierung in die Lunge bei dem gleichzeitig sehr hohen Prozentsatz an Lymphknotenmetastasen erklären.

Ausgehend von der Leber erfolgt die Besiedelung der Lunge, die ihrerseits als sekundärer Verteilerort wirkt. Diese Sequenz wird durch die Daten unseres Untersuchungsgutes belegt: So fanden wir einen isolierten Befall der Leber bei 32 Patientinnen, während wir eine alleinige Metastasierung in die Lunge nur bei 9 Frauen beobachten konnten. Eine gleichzeitige Infiltration von Leber und Lunge zeigten 17 Patientinnen. Dieses Ergebnis stimmt gut mit dem von Bross und Viadana (86) überein, in deren Serie die Leber dreimal so häufig allein von der Metastasierung betroffen war wie die Lunge.

Gleichzeitig scheint es noch einen - wenn auch unbedeutenden - Weg der Tumorausbreitung zu geben, bei dem es über die Einmündung der großen Lymphstämme in die Venenwinkel oder auch ausgehend von einer Pleurakarzinose, zu einer direkten Metastasierung in die Lunge unter Umgehung der Leber kommt.

Von der Lunge aus erfolgt dann die arterielle Generalisation in die Organe des großen Kreislaufs (Nebennieren, Nieren, Milz, ZNS, Knochen).

Eine arterielle Metastasierung ohne gleichzeitiges Vorkommen von Lungenmetastasen beobachteten wir in 13 Fällen. Bei diesen sogenannten "Versagern" bietet sich als Erklärung in erster Linie der Einfluß der Untersuchungstechnik an. Kleinere Metastasen können im Rahmen einer nicht ziel-

gerichteten Autopsie dem Nachweis entgangen sein. Vorstellbar ist aber auch, daß ein Tumorfokus, nachdem er einmal als Entstehungsort entfernter Organmetastasen gedient hat, wieder zugrunde geht (25). Hierbei ist auch an die möglichen Einflüsse einer vorangegangenen Strahlen- oder Chemotherapie zu denken.

Die Knochenmetastasierung in unserem Untersuchungsgut bedarf einer eigenen Betrachtung. Sie ist durch drei Besonderheiten gekennzeichnet:

- Knochenmetastasen sind sehr viel häufiger als andere arterielle Metastasenlokalisationen
- Absiedelungen im Knochen betreffen ganz überwiegend die Wirbelsäule
- Eine Streuung in den Knochen tritt überraschend oft (5 von 13 Fällen; 38,5%) ohne gleichzeitige Lungen- oder Lebermetastasen auf.

Alle diese Beobachtungen lassen sich möglicherweise dadurch erklären, daß die Knochenmetastasierung nicht nur über den arteriellen Weg, sondern vor allem auch über den paravertebralen Venenplexus erfolgt. Dieses große klappenlose Gefäßbett bildet einen Umgehungskreislauf des lymphogenen und venösen Weges (11).

Gleichzeitig muß jedoch festgehalten werden, daß eine Knochenmetastasierung erst in fortgeschrittenen Tumorstadien nachweisbar wird. So treten in unserer Studie Knochenmetastasen erstmals im "3-Organ-Stadium" auf, 8 von 13 Fällen (61,5%) sogar erst in einem Stadium, in dem bereits 4 und mehr verschiedene Metastasenlokalisationen befallen sind.

Aus diesen Beobachtungen läßt sich folgern, daß die Streuung in den Knochen zwar unabhängig von der üblichen hämatogenen oder lymphogenen Metastasierung stattfinden kann, sie aber erst bei fortgeschrittenen Tumoren an Bedeutung gewinnt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Das Ovarialkarzinom metastasiert primär fast ausschließlich in die serösen Häute. Von hier aus kommt es direkt oder über eine lymphogene Streuung zum Befall der Leber. Diese besiedelt als primärer Blutfilter dann die Lunge (sekundäre Filterstation), von der aus dann die Generalisation in den Körper erfolgt (Abb.22).

Sehr viel seltener beobachteten wir einen zweiten Weg, bei dem die Lunge als primäre Filterstation - unter Umgehung des portalen Gefäßsystems - zwischengeschaltet ist.

Eine primär hämatogene Metastasierung (d.h. ohne gleichzeitige Metastasierung in seröse Häute oder Lymphknoten) konnten wir in unserem Untersuchungskollektiv nicht nachweisen.

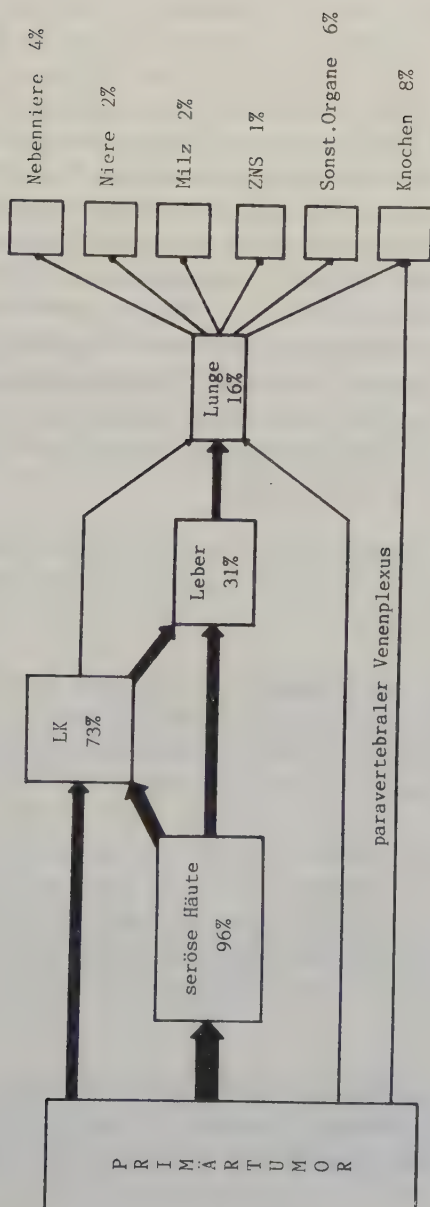


Abb. 22 : Schema der Metastasierungssequenz

7. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1970 - 1982 wurden am Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München 11016 Obduktionen durchgeführt. Dabei fanden sich 162 maligne Ovarialtumoren, von denen 158 eine Metastasierung zeigten. Diese Fälle wurden anhand der Sektionsprotokolle und der bei Obduktion angefertigten Gewebsschnitte hinsichtlich Alter, Tumorstadium, histologischem Typ und Differenzierungsgrad sowie Metastasierungsverhalten ausgewertet.

Dem Tumorstadium wurde die FIGO - Klassifikation von 1979 (35), dem histologischen Typ die WHO - Einteilung von 1973 (75) und dem Differenzierungsgrad das dreistufige Gradingssystem nach Day (21) zugrundegelegt.

Bei 85 von den 158 untersuchten Frauen war eine Tumorooperation vorausgegangen (75 Ovariektomien beidseits, 10 Ovariektomien einseitig).

Die Altersverteilung im Gesamtkollektiv zeigte ein deutliches Überwiegen des mittleren und höheren Lebensalters. Voroperierte Patientinnen waren im Durchschnitt jünger als nicht operierte Frauen.

Die meisten Tumoren befanden sich zum Zeitpunkt der Sektion bereits im FIGO - Stadium IV (67%), nur 27% im Stadium III und 6% im Stadium II. Die Stadienverteilung war altersabhängig, indem sich bei jüngeren Frauen deutlich häufiger ein Tumorstadium IV nachweisen ließ als bei alten Patientinnen.

Die histologische Typisierung des Untersuchungsgutes zeigte unter 156 auswertbaren Tumoren 150 epitheliale Karzinome, 4 Granulosazelltumoren und 2 endodermale Sinus-

tumoren. Bei den epithelialen Malignomen handelte es sich um 95 seröse, 15 muzinöse, 25 endometroide, 1 klarzelliges und 14 undifferenzierte Karzinome.

Eine Aufteilung der 150 epithelialen Tumoren nach histologischem Differenzierungsgrad erbrachte einen ganz überwiegenden Anteil wenig differenzierter Karzinome (59,3%), während hochdifferenzierte Tumoren selten waren (8,0%). Muzinöse Tumoren waren in einem hohen Prozentsatz mäßig differenziert (66,7%), bei den übrigen epithelialen Typen überwogen allgemein die wenig differenzierten Karzinome. Der histologische Differenzierungsgrad zeigte eine positive Korrelation mit Alter und FIGO - Stadium: Frauen mit hochdifferenzierten Karzinomen waren deutlich jünger und befanden sich vorwiegend in früheren Tumorstadien.

Beim Metastasierungsverhalten wurde unterschieden zwischen Aussaat in seröse Häute (Peritoneal-, Pleura- und Perikardkarzinose), lymphogene und hämatogene Metastasierung.

Unabhängig von Alter, histologischem Typ und Differenzierungsgrad war die seröse Streuung am häufigsten nachweisbar (96,2%), wobei eine Peritonealkarzinose in allen Fällen, eine Pleurakarzinose bei 29,7% und eine Perikardkarzinose bei 6,3% der Patientinnen beobachtet wurde. Bei Betrachtung des Organbefalls ausgehend von der Peritonealkarzinose imponierte vor allem die häufige Infiltration des Zwerchfells. Unter den verschiedenen epithelialen Subtypen zeigten vor allem die muzinösen Karzinome eine große Tendenz zur Streuung über die Bauchhöhle hinaus in Pleura und Perikard.

Die lymphogene Metastasierung (72,8%) betraf in erster Linie die regionalen Lymphknoten (89,6%) vor abdominalen (54,8%) und thorakalen (40,0%) Knoten. Lediglich die

muzinösen Karzinome wiesen ein abweichendes Verteilungsmuster lymphogener Absiedelungen auf: sie befielen neben den regionalen überwiegend die thorakalen Lymphknoten. Die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung nahm mit steigendem Lebensalter ab.

Die hämatogene Streuung war der am seltensten nachweisbare Weg der Tumorausbreitung (44,3%). Hämatogene Metastasen fanden sich vor allem in Leber (31,0%), Lunge (17,1%) und Knochen (8,2%), wobei muzinöse Tumoren bevorzugt in Leber und Knochen streuten, undifferenzierte Karzinome dagegen in Lunge und Knochen. Mit steigender Entdifferenzierung der Tumoren ließ sich eine Zunahme der hämatogenen Metastasierung beobachten.

Aus diesen Daten wurde eine Metastasierungssequenz abgeleitet, die als ersten Schritt eine Aussaat in die serösen Häute sowie eine lymphogene Streuung annimmt. Erst in einem zweiten bzw. dritten Schritt kommt es zum Befall von Leber und Lunge, von der aus die Generalisation in den Körper erfolgt. Für die Knochenmetastasierung wird neben dem arteriellen Weg auch eine Ausbreitung über den paravertebralen Venenplexus vermutet.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, H.L., R. SPIRO, N. GOLDSTEIN: Metastasis in carcinoma: Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 3 (1950): 74-85
2. ALLEN, L., T. WEATHERFORD: Role of fenestrated basement membrane in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. Am. J. Physiol. 197 (1959): 551-557
3. ARTNER, J., A. BECK: Die Ovarialcarcinome an der II. Univ. Frauenklinik Wien in den Jahren 1958-1967. Arch. Gynäkol. 209 (1970): 175-201
4. ATHEY, P., S. WALLACE, J. BAO-SHAN, S. GALLAGER, J. SMITH: Lymphangiography in ovarian cancer. Am. J. Roentgenol. 123 (1975), 106-113
5. AURE, J.C., K. HOEG, P. KOLSTAD: Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. Obstet. Gynecol. 37 (1971): 1-9
6. AVERETTE, H.E., J.L. LOVECCHIO, P.A. TOWNSEND, B.-U. SEVIN, R.E. GIRTANNER: Retroperitoneal lymphatic involvement by ovarian carcinoma. Cancer Campaign, Vol. 7 (1983): 101-110
7. BAGLEY, C.M., R.C. YOUNG, G.P. CANELLOS, V.T. DE VITA: Treatment of ovarian carcinoma: Possibilities for progress. N. Engl. J. Med. 17 (1972): 856-862

8. BAGLEY, C.M., R.C. YOUNG, P.S. SCHEIN, B.A. CHABNER, V.T. DE VITA: Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm - frequently undiagnosed at laparatomy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973): 397-400
9. BARBER, H.R.K., S.C. SOMMERS, R. SYNDER, T.H. KWON: Histologic and nuclear grading and stromal reactions as indices for prognosis in ovarian cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1975): 795-804
10. BASSERMANN, R.: Zur Entwicklung und Vaskularisation von Lebermetastasen.
Habilitationsschrift, München 1981
11. BATSON, O.V.: The role of the vertebral veins in metastatic processes.
Ann. Int. Med. 16 (1942): 38-45
12. BERGMAN, F.: Carcinoma of the ovary. A clinico-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 45 (1966): 211-231
13. BERNSTEIN, P.: Tumors of the ovary. A study of 1101 cases of operations for ovarian tumor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 32 (1936): 1023-1039
14. BREITENECKER, G., W. BARTL, V. SCHREIBER: Die prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei malignen epithelialen Ovarialtumoren.
Pathologie 4 (1983): 29-40

15. BROSS, J.D.J.: The role of brain metastases in cascade processes: Implications for research and clinical management.
In: Brain metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert, J.B. Posner: G.K.Hall, Boston (1980), 66-80
16. CASTALDO, T.W., E.S. PETRELLI, S.C. BALLON, M.L. BERMAN: Lymph node metastases from epithelial carcinoma of the ovary.
In: Lymphatic system metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert, S.C. Ballon: G.K.Hall, Boston (1980), 383-389
17. COATES, G., R.S. BUSH, N. ASPIN: A study of ascites using lymphoscintigraphy with 99mTc-Sulfur colloid. Radiology 107 (1973): 577-563
18. CREASMAN, W.T., F. RUTLEDGE: The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease.
Am. J. Obstet. Gynecol. 110 (1973): 773-776
19. CZERNOBILSKY, B., B.B. SILVERMAN, J.J. MIKUTA: Endometroid carcinoma of the ovary. A clinico-pathologic study of 75 cases.
Cancer 26 (1970), 1141-1152
20. DALLENBACH-HELLWEG, G.: Zur Morphologie der Ovarialtumoren.
In: Funktion und Pathologie des Ovariums. Hrsg.: P.A. König, V. Probst: Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1971), 98-102
21. DAY, T.G., H.S. GALLAGER, F. RUTLEDGE: Epithelial carcinoma of the ovary: Prognostic Importance of histologic grade.
Natl. Cancer Inst. Monogr. 42 (1975), 15-18

22. DECKER, D.G., G.D. MALKASIAN, W.F. TAYLOR: Prognostic importance of histologic grading in ovarian carcinoma.
Nat'l. Cancer Inst. Monogr. 42 (1975), 9-12
23. DELGADO, G., B. CHUN, H. CAGLAR, F. BEPKO: Paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis.
Obstet. Gynecol. 50 (1977), 418-423
24. DEL REGATO, J.A.: Pathways of metastatic spread of malignant tumors.
Sem. Oncol. 4 (1977), 33-38
25. DEL REGATO, J.A.: Pathophysiology of metastasis.
In: Pulmonary metastasis. Ed: L. Weiss,
H.A. Gilbert: G.K.Hall, Boston (1978), 104-113
26. DEMBO, A.J., R.S. BUSH, T.C. BROWN: Clinico-pathological correlates in ovarian cancer.
Bull. Cancer 69 (1982), 292-297
27. DIETEL, M., H.-E. STEGNER: Zur Klassifikation maligner Ovarialtumoren.
Pathologie 2 (1981), 226-232
28. DOUGLAS, B., J.S. MAC DONALD, J.W. BAKER: Lymphography in carcinoma of the ovary.
Proc. R. Soc. Med. 54 (1971), 400-401
29. DYSON, J.L., J.O.W. BEILBY, S.J. STEELE: Factors influencing survival in carcinoma of the ovary.
Br. J. Cancer 25 (1971), 237-249
30. EDER, M., P. GEDIGK: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (1984)

31. EICHNER, F., F. BOVE: In vivo studies on the lymphatic drainage of the human ovary.
Obstet. Gynecol. 3 (1954), 287-292
32. ENGELER, V.: Ovarialkarzinom.
Fortschr. Geburtshilfe u. Gynäkologie, Bd. 53
(1974), 1-116
33. FELDMAN, G.B., R.C. KNAPP: Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117 (1974), 991-994
34. FIDLER, J.J.: The heterogeneity of metastatic neoplasms.
In: Pulmonary metastasis. Ed: L.Weiss,
H.A. Gilbert: G.K.Hall, Boston (1978), 43-61
35. FIGO-STADIENEINTEILUNG: Annual Report of the results of treatment in gynecological cancer, Vol. 17.
Ed: H.L. Kottmeier. Stockholm (1979)
36. FOX, H., K. AGRAWAL, F.A. LANGLEY: A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis.
Cancer 35 (1975), 231-241
37. FUKS, Z.: Patterns of spread of ovarian carcinoma: Relation to therapeutic strategies.
In: Ovarian cancer. Ed: C.E. Newman, C.H.J. Ford, J.A. Jordan: Pergamon Press, Oxford (1979), 39-51
38. GALASKO, C.S.B.: The anatomy and pathways of skeletal metastases.
In: Bone metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert: G.K.Hall, Boston (1981), 49-63

39. GALLAGER, H.S.: Prognostic importance of histologic type in ovarian carcinoma.
Natl. Cancer Inst. Monogr. 42 (1975), 13-14
40. GILBERT, H.A., A.R. KAGAN: Metastases: Incidence, detection and evaluation without histologic confirmation.
In: Fundamental aspects of metastasis. Ed: L. Weiss: North-Holland, Amsterdam (1976), 385-401
41. GILBERT, H.A., A.R. KAGAN, B.L. HINTZ, A.R. RAO, H. NUSSBAUM: Patterns of metastasis.
In: Liver metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert: G.K.Hall, Boston (1982), 19-40
42. HEIDENREICH, W., W. MESTWERDT, M. TÖRÖK: Therapie und Behandlungsergebnisse bei malignen Ovarialtumoren.
Geburtsh. Frauenheilk. 34 (1974), 565-572
43. HOLM-NIELSEN, P.: Pathogenesis of ascites in peritoneal carcinomatosis.
Acta Path. Microbiol. Scan. 33 (1953), 10-15
44. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS: Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis.
Acta Obstet. Gynaecol. Scand. 50 (1971), 1-7
45. JANOVSKI, N.A., T.L. PARAMANANDHAN: Ovarian tumors.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1973)
46. JULIAN, C.G., J. GOSS, K. BLANCHARD, J.D. WOODRUFF: Biologic behavior of primary ovarian malignancy.
Obstet. Gynecol. 44 (1974), 873-884

47. KAUFMANN, M., D. HEBERLING, H. HOEFFKEN, S. MÄRKEL:
Therapie beim metastasierenden Ovarialkarzinom -
Überlebensrate in Abhängigkeit vom histologischen
und zytologischen Grading als prognostische
Faktoren.
Geburtsh. Frauenheilk. 43 (1983), 15-17
48. KEETTEL, W.C., E.E. PIXLEY, H.J. BUCHSBAUM: Experience
with peritoneal cytology in the management of
gynecologic malignancies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 120 (1974), 174-179
49. KENT, S.W., D.G. MC KAY: Primary cancer of the ovary.
An analysis of 349 cases.
Am. J. Obstet. Gynecol. 80 (1960), 430-438
50. KNAPP, R.C., E.A. FRIEDMAN: Aortic lymph node meta-
stasis in early ovarian cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol. 119 (1974), 1013-1017
51. KOTTMEIER, H.L.: Problems relating to classification
and stagegrouping of malignant tumours in the
female pelvis.
In: Krebsdokumentation und Statistik maligner
Tumoren. Hrsg.: G. Wagner: F.K.Schattauer Verlag,
Stuttgart (1966)
52. KOTTMEIER, H.L.: Clinical staging in ovarian carcinoma.
Ovarian cancer. UICC-monograph series, Vol. 11.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
(1968), 146-156
53. LONG, R.T., R.E. JOHNSON, J.M. SALA: Variations in
survival among patients with carcinoma of the
ovary.
Cancer 20 (1967), 1195-1202

54. MALKASIAN, G.D., D.G. DECKER, M.J. WEBB: Histology of epithelial tumors of the ovary: Clinical usefulness and prognostic significance of histologic classification and grading.
Sem. Oncol. 2 (1975), 191-201
55. MAYER, R.J., R.S. BERKOWITZ, C.T. GRIFFITHS: Central nervous system involvement by ovarian carcinoma. A complication of prolonged survival with metastatic disease.
Cancer 41 (1978), 776-783
56. MEYERS, M.A.: Distribution of intra-abdominal seeding: Dependency on dynamics of flow of ascitic fluid.
Am. J. Rad. 119 (1973), 198-207
57. METZ, S.A., B.-U. SEVIN, H.E. AVERETTE, R.F. KARNEI, W.J. HOSKINS: Lymphatic metastasis in apparently early carcinoma of the ovary.
Gynecol. Oncol. 12 (1981), 261-267
58. MORTON, D.G., J.G. MOORE, N. CHANG: The clinical value of peritoneal lavage for cytologic evaluation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 81 (1961), 1115-1121
59. MUSUMECI, R., A. BANFI, G. BOLIS, G.B. CANDIANI, G. DE PALO, F. DI RE, L. LUCIANI, A. LATTUADA, C. MANGIONI, G. MATTIOLI, N. NATALE: Lymphangiography in patients with ovarian epithelial cancer. An evaluation of 289 consecutive cases.
Cancer 40 (1977), 1444-1449
60. MUSUMECI, R., G.M. DE PALO, C. MANGIONI, G. BOLIS, E. RATTI: The lymphatic spread of ovarian germinal and stromal tumors.
Lymphologie 11 (1978), 22-26

61. OZOLS, R.F., A.J. GARVIN, J. COSTA, R.M. SIMON,
R.C. YOUNG: Advanced ovarian cancer. Correlation
of histologic grade with response to therapy and
survival.
Cancer 45 (1980), 572-581
62. PAGET, S.: The distribution of secondary growth in
cancer of the breast.
Lancet 1 (1889), 571-573
63. PARKER, B.R., R.A. CASTELLINO, Z.Y. FUKS, M.A. BAGSHAW:
The role of lymphography in patients with ovarian
cancer.
Cancer 34 (1974), 100-105
64. PEARSE, W.H., S.H. BEHRMAN: Carcinoma of the ovary.
Obstet. Gynecol. 3 (1954), 32-45
65. PICKREN, J.W., Y. TSUKADA, W.W. LANE: Liver metastasis:
Analysis of autopsy data.
In: Liver metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert:
G.K.Hall, Boston (1982), 2-18
66. PIVER, M.S., J.J. BARLOW, B.L. SHASHIKANT: Incidence of
subclinical metastasis in stage I and II ovarian
carcinoma.
Obstet. Gynecol. 52 (1978), 100-104
67. PIVER, M.S.: Para-aortic node biopsy in staging women
with cervical, ovarian and endometrial carcinoma:
A review.
J. Surg. Oncol. 12 (1979), 365-370
68. PLENTL, A.A., E.A. FRIEDMAN: Lymphatic system of female
genitalia.
W.B.Saunders Company, Philadelphia (1971)

69. POSNER, J.B.: Brain metastasis. A clinician's review.
In: Brain metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert,
J.B. Posner: G.K.Hall, Boston (1980), 2-29
70. RAYBUCK, H.L., T. WEATHERFORD, L.ALLEN: Lymphatics in
genesis of ascites in the rat.
Am. J. Physiol. 198 (1960), 1207-1212
71. REMBERGER, K.: Pathologische Anatomie der Ovarialcar-
cinome und die Kriterien der Malignität.
Verh. Dtsch. KrebsGes. 5, Gustav Fischer Verlag,
Stuttgart New York (1985), 671-682
72. ROBRA, B.P., P. KRAMER, H.G. BENDER, F.W. SCHWARTZ:
Zur Mortalität und zur Inzidenz des Ovarialkarzi-
noms in der Bundesrepublik Deutschland 1968-1979.
Geburts. Frauenheilk. 42 (1982), 728-731
73. SANTESSON, L., H.L. KOTTMEIER: General classification
of ovarian tumours.
Ovarian cancer. UICC-monograph series, Vol. 11,
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
(1968), 1-8
74. SCULLY, R.E.: Problems in the differential diagnosis
of common epithelial carcinomas of the ovary.
In: Ovarialtumoren. Hrsg. G. Dallenbach-Hellweg:
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
(1982), 137-144
75. SEROV, S.F., R.E. SCULLY, L.H. SOBIN: Histological
typing of ovarian tumours.
Int. Hist. Classification of Tumours, No. 9,
World Health Organisation, Geneva (1973)

76. SIEVERS, S., G. DALLENBACH-HELLWEG, D. SUSEMIHL, R. POHL:
Die Prognose der malignen Ovarialtumoren in Ab-
hängigkeit vom histopathologischen Befund.
Geburtsh. Frauenheilk. 41 (1981), 10-14
77. SIGURDSON, K., P. ALM, B. GULLBERG: Prognostic factors
in malignant ovarian tumors.
Gynecol. Oncol. 15 (1983), 370-380
78. SIMER, P.H.: The passage of particulate matter from the
peritoneal cavity into the lymph vessels of the
diaphragm.
Anat. Rec. 101 (1948), 333-339
79. SMITH, J.P., T.G. DAY: Review of ovarian cancer at the
University of Texas, Systems Cancer Center, M.D.
Anderson Hospital and Tumor Institute.
Am. J. Obstet. Gynecol. 135 (1979), 984-993
80. SORBE, B., B. FRANKENDAL, B. VARESS: Importance of
histologic grading in the prognosis of epithelial
ovarian carcinoma.
Obstet. Gynecol. 59 (1982), 576-582
81. STATISTISCHES BUNDESAMT (Hrsg): Sterbefälle an Ovarial-
karzinomen 1975-1979.
Fachserie 12: Gesundheitswesen, Reihe 4: Todes-
ursachen.
82. STEIN, G., K. REMBERGER, G. SCHUBERT-FRITSCHLE: Progno-
stische Faktoren bei epithelialen Ovarialkarzinomen.
TumorDiagnostik & Therapie 6 (1985), 53-60
83. STENWIG, J.T., J.T. HAZEKAMP, J.B. BEECHAM: Granulosa
cell tumors of the ovary. A clinicopathological
study of 118 cases with long-term follow-up.
Gynecol. Oncol. 7 (1979), 136-152

84. TAYLOR, C.W.: The pathology of malignant ovarian tumors.
J. Obstet. & Gynecolo. Brit. Emp. 57 (1950), 328-335
85. UICC: UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER:
TNM - Klassifikation maligner Tumoren.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
(1979), 90-94
86. VIADANA, E., J.D. BROSS, J.W. PICKREN: Cascade spread
of blood-borne metastasis in solid and nonsolid
cancers of humans.
In: Pulmonary metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert:
G.K.Hall, Boston (1978), 143-167
87. WALTHER, H.E.: Krebsmetastasen.
B.Schwabe, Basel (1948)
88. WEISS, L.: Tumornecrosis and cell detachment.
Int. J. Cancer 20 (1977), 87-92
89. WEISS, L., H.A. GILBERT: Pulmonary metastasis.
G.K.Hall, Boston (1978)
90. WEISS, L.: The pathophysiology of metastasis within the
lymphatic system.
In: Lymphatic metastasis. Ed: L. Weiss,
H.A. Gilbert, S.C. Ballon: C.K.Hall, Boston (1980),
2-40
91. WEISS, L.: Metastatic inefficiency.
In: Liver metastasis. Ed: L. Weiss, H.A. Gilbert:
G.K.Hall, Boston (1982), 126-159
92. WILLIS, R.A.: The spread of tumours in the human body.
Butterworth's, London Southampton (1973)

93. YAKER, A., K. BENIRSCHKE: A ten year study of ovarian tumors.
Virchows Arch. 366 (1975), 275-286
94. YOFFEY, J.M., F.C. COURTICE: Lymphatics, lymph and lymphomyeloid tissue.
Edward Arnold (Publishers) Ltd., London (1970)
95. ZANDER, J.: Ovarialkarzinom - Problemkarzinom.
In: Ovarialkarzinom. Hrsg.: J. Zander: Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore (1982)

9. LEBENS LAUF

14. Februar 1959	geboren in München als Tochter des Juristen Bernhard Heilein und seiner Ehefrau Anna-Elisabeth, geb. Schwaiger
1965 - 1969	Besuch der Grundschule an der Türkenstraße, München
1969 - 1978	Besuch des Willi-Graf-Gymnasiums, München
29. Juni 1978	Ablegung der Reifeprüfung
Mai 1979 - November 1985	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
4. Dezember 1985	Erteilung der Approbation als Arzt

ANDREA HEILEIN

